

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Validación de la escala de Montreal como test de cribado en
deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Sonia Mayra Gómez Moreno

DIRECTORAS

Rocío García-Ramos García
María Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

TITULO: VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE MONTREAL COMO TEST DE CRIBADO
DE DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Realizada por: S. Mayra Gómez Moreno

En el Centro: Facultad de Medicina

Programa de Doctorado: Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

En el Departamento: Medicina

Dirigida por: Rocío García-Ramos García

M. Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2016

A Migui, por su motivación y apoyo incondicional.

*A Ernesto, Diego y Rodrigo,
porque me llenan de felicidad,
y por la alegría que transmiten en el día a día.*

A mis padres, por su ejemplo constante.

*“No es grande el que nunca falla,
sino el que no se da por vencido.”*

Paulo Coelho

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado y me han acompañado en la realización de este proyecto, sin las cuales no hubiera sido posible lograr este objetivo, en especial:

A mis directoras de tesis: a la Dra. Rocío García-Ramos García, por su confianza, desde el inicio en este proyecto, y por su apoyo prestado tanto a nivel científico como personal a pesar de las circunstancias adversas, sin el cuál no habría sido posible la realización de esta tesis. A la Profesora M. Luz Cuadrado Pérez, por sus conocimientos, inestimable tesón y paciencia y, sobre todo, por su maestría en la dirección, que ha logrado que este trabajo se materializara.

A Isabel Cruz Orduña, porque gracias a su desinteresada colaboración este proyecto comenzó a hacerse realidad. A Eva Martínez Acebes y Ricardo Gordo Mañas, compañeros y amigos, que han prestado su ayuda desinteresada en la realización de este trabajo. A mis compañeros, neurólogos, por sus consejos y apoyo en el día a día.

A Encina Mauriz Romero, por su gran paciencia y su ayuda fundamental en este trabajo, y a Cristina Fernández porque, a pesar de las dificultades, ha conseguido prestarme su ayuda indispensable en los aspectos metodológicos.

A los pacientes, porque ellos son quienes prestan su tiempo y colaboran de forma desinteresada para que podamos crecer como médicos y como investigadores, y sobre todo, porque de ellos aprendo valiosas lecciones para la vida cada día.

A mis maestros en la neurología, por su dedicación y generosidad para enseñarme a apreciar cada día más esta apasionante ciencia.

A mi marido, a mis hijos, a mis padres, a mi hermana, a mis amigos, por apoyarme en este y en todos los proyectos de mi vida.

A TODOS, GRACIAS.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	XV
ÍNDICE DE TABLAS	XVII
ABREVIATURAS	XIX
I. RESUMEN.....	1
I.1. INTRODUCCIÓN	3
I.2. OBJETIVOS.....	3
I.3. MATERIAL Y MÉTODOS	4
I.4. RESULTADOS	5
I.5. CONCLUSIONES	6
I. ABSTRACT	9
I.1. INTRODUCTION	11
I.2. OBJECTIVES	11
I.3. MATERIAL AND METHODS	11
I.4. RESULTS	13
I.5. CONCLUSIONS	14
II. INTRODUCCIÓN.....	15
II.1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	17
II.2. ETIOLOGÍA: FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES	18
II.3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	19
II.3.1. Inflamación	20
II.3.2. Desmielinización	24
II.3.3. Daño Axonal.....	27

II.3.4. Remielinización	28
II.4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	29
II.5. FACTORES PRONÓSTICOS	32
II.6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	34
II.7. DIAGNÓSTICO.....	36
II.8. TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD	38
II.9. DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	40
II.9.1. Deterioro cognitivo y hallazgos histopatológicos	43
II.9.2. Características clínicas del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple	48
II.9.3. Deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple y nuevas técnicas de neuroimagen.....	50
II.9.4. Diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple	51
a) Baterías neuropsicológicas diagnósticas de deterioro cognitivo	53
b) Pruebas de cribado de deterioro cognitivo en esclerosis múltiple	56
II.9.5. Tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple ...	57
II.10. EVALUACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL	59
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	61
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
IV.1. HIPÓTESIS	67
IV.2. OBJETIVOS	68
IV.2.1. Objetivos generales	68
IV.2.2. Objetivos específicos.....	68
V. MATERIAL Y MÉTODOS	69
V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	71
V.2. CONTEXTO	71
V.3. PACIENTES	72
V.4. VARIABLES DE EVALUACIÓN	74

V.4.1. Variables dependientes (de resultado)	74
V.4.2. Variables independientes	74
V.5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y CALENDARIO DE VISITAS	75
V.6. RECOGIDA DE DATOS.....	77
V.6.1. Datos sociodemográficos y clínicos	77
V.6.2. Valoración del deterioro cognitivo	77
V.6.3. Evaluación de depresión, ansiedad, fatiga y calidad de vida	79
V.7. TAMAÑO MUESTRAL	81
V.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
V.8.1 Descripción de la población	82
V.8.2. Pruebas de fiabilidad del MoCA Test	82
a) Consistencia interna	82
b) Fiabilidad interobservador	83
c) Fiabilidad test-retest	84
a) Validez de constructo	85
b) Validez de criterio	87
V.8.4. Análisis de la relación entre el deterioro cognitivo y otras variables	90
V.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	92
VI. RESULTADOS.....	93
VI.1. DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	95
VI.2. ESCALAS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, FATIGA Y CALIDAD DE VIDA.....	98
VI.3. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO Y CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO	100
VI.4. FIABILIDAD DEL MOCA TEST	103
VI.4.1. Consistencia interna de la escala	103
VI.4.2. Fiabilidad interobservador	104
VI.4.2. Fiabilidad test-retest	105
IV.5.1. Validez de constructo	106
VI.5.2. Validez de criterio	112

VI.6. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS	117
VI.8. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD Y LA FATIGA	121
VI.9. DETERIORO COGNITIVO Y CALIDAD DE VIDA	124
VII. DISCUSIÓN	127
VII.1. EL MOCA TEST COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	129
VII.2. PERCEPCIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ESTADO COGNITIVO	136
VII.3. DETECCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO POR PARTE DEL NEURÓLOGO	137
VII.4. REPRESENTATIVIDAD Y CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	138
VII.5. PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	140
VII.6. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON EL TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE, EL GRADO DE DISCAPACIDAD Y LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	143
VII.7. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD, LA FATIGA Y LA CALIDAD DE VIDA	145
VII.8. IMPLICACIONES EN LA PRACTICA CLÍNICA	147
VII.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LINEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	148
VIII. CONCLUSIONES.....	149
IX. BIBLIOGRAFÍA	153
X. ANEXOS	197
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	199
ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	201
ANEXO 3: BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA BREVE.....	205
ANEXO 4: ESCALA COGNITIVA DE MONTREAL	209
ANEXO 5: INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK	211
ANEXO 6: ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON	213

ANEXO 7: ESCALA MODIFICADA DE FATIGA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	215
ANEXO 8: ESCALA DE VALORACIÓN FUNCIONAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ...	217
ANEXO 9: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA MSQoL54	219

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de daño y reparación en la esclerosis múltiple.....	22
Figura 2. Formación de la placa de esclerosis múltiple.....	25
Figura 3. Patrones inmunopatológicos de la esclerosis múltiple.	26
Figura 4. Tipos de lesiones corticales en la esclerosis múltiple.	27
Figura 5. Progresión de la discapacidad.	31
Figura 6. Importancia del tratamiento precoz en la esclerosis múltiple.....	38
Figura 7. Patología de sustancia blanca y gris en EM.....	44
Figura 8. Conectividad del cerebro y función cognitiva.	47
Figura 9. Protocolo del estudio y flujo de pacientes.	76
Figura 10. Nomograma de Fagan.	90
Figura 11. Flujo de pacientes y clasificación en función de los resultados de la BNB y el MoCA test.	95
Figura 12. Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad interobservador	105
Figura 13. Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad test-retest	106
Figura 14. Gráfico de sedimentación.....	108
Figura 15. Correlación y coeficiente de determinación entre puntuación total de BNB y puntuación total de MoCA Test.....	110
Figura 16. Curva ROC para la variable puntuación total MoCA Test vs deterioro cognitivo por BNB.	113
Figura 17. Nomograma de Fagan con los cocientes de probabilidad del MoCA Test, del propio paciente y del neurólogo para el diagnóstico de deterioro cognitivo.....	116

Figura 18. Gráfico de las medianas y rango intercuartílico de las puntuaciones de la escala BNB en función del tipo de esclerosis múltiple. 120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple.	37
Tabla 2. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve.	52
Tabla 3. Principales baterías neuropsicológicas diagnósticas y de cribado en EM... 53	
Tabla 4. Grados de discapacidad según la escala de Kurtzke (<i>Expanded Disability Status Scale</i> , EDSS).....	77
Tabla 5. Grados de concordancia para el valor Kappa.	84
Tabla 6. Tabla de contingencia de la evaluación de una prueba diagnóstica. Características operativas de la prueba.....	88
Tabla 7. Interpretación de los cocientes de probabilidad (<i>Evidence-based Medicine Working Group</i> , 1994).	89
Tabla 8. Características basales de la población de estudio.	97
Tabla 9. Resultados en las escalas de depresión, ansiedad, fatiga y calidad de vida.	100
Tabla 10. Descripción de puntuaciones y resultados en pruebas de deterioro cognitivo.....	102
Tabla 11. Correlaciones entre las subescalas del MoCA Test.	103
Tabla 12. Correlación entre los ítems y la puntuación total de la escala.....	104
Tabla 13. Correlaciones entre las variables y los factores (cargas factoriales) después de la rotación oblicua.	109
Tabla 14. Correlaciones entre las subescalas del MoCA Test y la puntuación total de la BNB.	111

Tabla 15. Correlaciones entre las subescalas de MoCA Test y las de la BNB (memoria, lenguaje, capacidad ejecutiva y atención).....	112
Tabla 16. Criterios de validez, sensibilidad y especificidad y puntos de corte para el MoCA Test respecto al diagnóstico de deterioro cognitivo según la BNB	114
Tabla 17. Sensibilidad, especificidad, acuerdo global y valores predictivos del Moca Test, el propio paciente y el neurólogo para la detección de deterioro cognitivo según la BNB.....	115
Tabla 18. Relación de las variables sociodemográficas con el deterioro cognitivo.	118
Tabla 19. Relación de diferentes variables clínicas con el deterioro cognitivo.	119
Tabla 20. Modelo de regresión lineal para relacionar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la puntuación media de la BNB.	121
Tabla 21. Relación de las variables psicológicas, la fatiga y las quejas cognitivas con la presencia de deterioro cognitivo.....	122
Tabla 22. Modelo de regresión lineal para relacionar los factores asociados en la literatura al deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.....	123
Tabla 23. Relación entre las quejas cognitivas del paciente y el grado de depresión, ansiedad y fatiga.....	124
Tabla 24. Relación del deterioro cognitivo con la calidad de vida.	125
Tabla 25. Relación entre las quejas cognitivas del paciente y la calidad de vida. ..	126
Tabla 26. Probabilidad de sesgos con el instrumento QUADAS-2	130
Tabla 27. Diferentes criterios diagnósticos de deterioro cognitivo asociado a la EM.	142

ABREVIATURAS

Ab: Abstracción

ANOVA: Análisis de la varianza

At: atención

AUC: Área bajo la curva (*Area Under Curve*)

BDI-II: *Beck Depression Inventory second edition*

BHE: Barrera hematoencefálica

BiCAMS: *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

BNB: Batería Neuropsicológica Breve

BOC: Bandas oligoclonales

BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological test*

BVMT-R: *Brief Visuospatial Memory Test Revised*

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

CCR2: Receptor de quimiocina CC 2

CCR6: Receptor de quimiocina CC 6

CIE- 10: Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la salud 10ª edición.

CLVT-II: *California Verbal Learning Test II*

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

CP-: Cociente de probabilidad negativo

CP+: Cociente de probabilidad positivo

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

CXCL: Ligando de quimiocina CXC

CXCR: Receptor de quimiocina CXC

D-KEFS: *Delis Kaplan Executive Function System*

DE: Desviación estándar

DMS-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*

EAE: Encefalomiелitis aguda experimental

EDSS: Escala expandida del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*)

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva

EMPR: Esclerosis múltiple progresiva recurrente

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva

EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente

FAMS: *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*)

HLA: Antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*)

HRSA: Escala de Hamilton para Evaluación de la Ansiedad (*Hamilton Rating Scale for Anxiety*)

IC: Intervalo de confianza

ICAM: Molécula de adhesión intercelular (*Inter-Cellular Adhesion Molecule*)

Ig: Inmunoglobulina

IFN: Interferón

IL: Interleuquina

JLO: *Judgement of Line Orientation Test*

KMO: índice de Kaiser-Meyer-Olkin

L: Lenguaje

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MACFIMS: *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*

MBP: Proteína básica de la mielina (*Myelin Basic Protein*)

MCP: Proteína quimiotáctica de monocitos (*Monocyte Chemotactic Protein*)

MDM: Macrófagos derivados de monolitos

MFIS: Escala de fatiga en esclerosis múltiple (*Modified Fatigue Impact Scale*)

MOCA Test: *Montreal Cognitive Assessment Test*

MOG: Glicoproteína mielinica de los oligodendrocitos (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*)

MMP: Metaloproteinasa de la matriz (*Matrix Metallo-Proteinase*)

MMSE: *Mini Mental State Examination*

MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*

MSNQ: *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire*

MSQoL-54: Cuestionario de calidad de vida para la EM de 54 items (*Multiple Sclerosis Quality of Life-54*)

NEDA: No evidencia de actividad de enfermedad (*No evidence of disease activity*)

NO: Óxido nítrico

NOGO: Inhibidor del crecimiento de las neuritas (*Neurite OutGrowth inhibitOr*)

OPC: Células precursoras de oligodendrocitos (*Oligodendrocyte Progenitor Cell*)

Or: Orientación

OR: *Odds ratio*

ORD: *Odds ratio diagnóstica*

PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*

PET: *Positron Emission Tomography*

PT: Puntuación total

QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2nd version*

RIC: Rango intercuartil

RIS: Síndrome radiológico aislado (*Radiologically Isolated Syndrome*)

RL: Recuerdo libre

RM: Resonancia Magnética

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

RT: Recuerdo total

SB: Sustancia Blanca

SBAN: Sustancia blanca de apariencia normal

SBDA: Sustancia blanca difusamente anormal

SDMT: *Symbol Digit Modality Test*

SG: Sustancia Gris

SNA: Síndrome neurológico aislado

SNC: Sistema nervioso central

SPART: *10/36 Spatial Recall Test*

SRT: *Selective Reminding Test*

STARD: Estándares para el Informe de Estudios de Precisión Diagnóstica (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*)

Th: Linfocitos T *helper*

TNF: Factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*)

VCAM: Molécula de adhesión celular vascular (*Vascular Cell Adhesion Molecule*)

VE: visuoespacial

VEB: Virus Epstein-Barr

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

WLT: *Word List Generation Test*

I. RESUMEN

I.1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante, crónica y multifocal del sistema nervioso central, que afecta principalmente a adultos jóvenes y que provoca una importante discapacidad física y cognitiva. Se estima que entre un 45 y un 65% de los pacientes con EM padecen disfunción cognitiva. En los pacientes con EM el deterioro cognitivo adquiere típicamente un perfil subcortical - con alteración de las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y las habilidades visuoespaciales- y tiene grandes repercusiones en el desempeño laboral y en las actividades de la vida diaria.

Las baterías neuropsicológicas empleadas tradicionalmente para la valoración del deterioro cognitivo en la EM son pruebas complejas que requieren de un tiempo prolongado de administración y, en algunos casos, de personal especializado para su interpretación. Es preciso, por tanto, disponer de test sencillos y rápidos que permitan detectar en unos minutos aquellos casos de EM que puedan presentar deterioro cognitivo y que puedan necesitar una valoración neuropsicológica especializada y un tratamiento precoz. La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA Test) es un test de cribado que se ha validado en múltiples idiomas y que ha demostrado buena especificidad y sensibilidad en otras enfermedades que cursan con deterioro cognitivo con alteración disejecutiva, como la enfermedad de Parkinson.

I.2. OBJETIVOS

Evaluar la validez diagnóstica y la fiabilidad del MoCA test como herramienta de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de EM frente a la Batería Neuropsicológica Breve (BNB), y analizar la influencia de los factores sociodemográficos y clínicos en el rendimiento cognitivo de estos pacientes.

1.3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutaron un total de 52 pacientes atendidos en la consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes del Hospital Universitario Infanta Leonor, con edades comprendidas entre los 18 y 75 años y con diagnóstico de EM o de síndrome neurológico aislado (SNA). Se recogieron los datos sociodemográficos y clínicos, incluyendo el nivel de estudios, la forma clínica de EM, la duración de la enfermedad y el grado de discapacidad medido por la escala *Expanded Disability Status Score* (EDSS). Se utilizaron la escala BNB -como “gold standard”- y el MoCA test para el diagnóstico de deterioro cognitivo, el inventario de depresión de Beck (BDI-II) para la valoración de la depresión, la escala de Hamilton (HSRA) para evaluación de la ansiedad, la escala modificada de fatiga (MFIS) para evaluación de la fatiga asociada a la EM y la escala de valoración funcional de EM (FAMS) así como el cuestionario de calidad de vida para la EM (MSQoL-54) para el estudio de la calidad de vida de los pacientes.

El estudio de la fiabilidad del MoCA Test incluyó la valoración de la consistencia interna (mediante el alfa de Cronbach), la fiabilidad interobservador y la fiabilidad test-retest (mediante el índice Kappa y el coeficiente de correlación intraclase [CCI]). En el estudio de validez del MoCA Test se analizaron la validez de constructo, tanto interna (mediante la realización de un análisis factorial) como externa (mediante el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de determinación), y la validez de criterio (mediante la determinación del área bajo la curva ROC [*Receiver Operating Characteristic*], la sensibilidad, la especificidad, el acuerdo global, los valores predictivos positivo [VPP] y negativo [VPN], los cocientes de probabilidad positivo [CP+] y negativo [CP-] y el nomograma de Fagan).

Asimismo, se llevó a cabo un análisis para identificar los factores sociodemográficos y clínicos que podían estar asociados con la presencia de deterioro cognitivo según la puntuación en la escala BNB. En la comparación de variables cuantitativas se emplearon la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA). La relación lineal entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizaron los correspondientes test no paramétricos (U de Mann-

Whitney, coeficiente de correlación de Spearman) en los casos en que la distribución de la variable no cumplía el supuesto de normalidad. Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple con aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una $p < 0,05$ para cuantificar los efectos sobre la puntuación en la escala BNB.

I.4. RESULTADOS

Se incluyeron 32 mujeres y 20 varones, con edad media de 41,7 años (desviación estándar [DE] 11,5). El tiempo medio de escolarización era de 13,5 años (DE 3,6); el 26,9% de los pacientes habían cursado estudios básicos, el 46,2 % estudios medios, y el 26,9%, estudios superiores. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 6 años (rango intercuartílico [RIC] 4-13). El tipo de EM que presentaban los pacientes se correspondía con un SNA en un 7,8%, esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en un 80,4%, esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) en un 9,8% y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) en un 2%. La mediana de la EDSS en el momento del estudio fue de 1,5 (RIC 1,0-2,0).

Según la escala BNB, y en función de la rigidez de los criterios psicométricos empleados, la prevalencia de deterioro cognitivo en la muestra varió entre el 21,2% (puntuación < 2 DE en dos subescalas y/o en la puntuación total de la escala) y el 38% (puntuación < 2 DE en una única subescala). Según el MoCA Test, la prevalencia de deterioro cognitivo fue del 25%.

El alfa de Cronbach total del MoCA Test fue de 0,822. El CCI fue de 0,80 ($p < 0,001$) para la fiabilidad interobservador y de 0,96 ($p < 0,001$) para la fiabilidad test-retest, y el índice Kappa fue de 1 en ambos casos. El análisis factorial mostró que los dos primeros componentes explicaban el 77,85% de la varianza de los datos, aunque por criterios clínicos se decidió analizar la solución de tres factores. El coeficiente de correlación entre la puntuación total de la escala MoCA y la escala BNB fue de 0,82 ($p < 0,001$), y el coeficiente de determinación fue de 0,676. El área bajo la curva ROC

fue de 0,96 ($p<0,001$). Los puntos de corte seleccionados que maximizaron los valores de sensibilidad y especificidad para el MoCA Test fueron el 25 y el 26. La sensibilidad fue del 91%, la especificidad del 93% y el acuerdo global, del 92%. El VPP fue de 77% y el VPN de 97%. El CP+ fue de 12,42 y el CP- fue de 0,09.

Las puntuaciones medias de la escala BNB mostraron diferencias significativas entre los grupos con distintos niveles de escolarización ($p<0,001$); además, la puntuación total de la escala BNB mostró una correlación estadísticamente significativa con los años de escolarización ($r=0,43$; $p<0,001$). Sin embargo, no hubo correlaciones significativas entre la puntuación total en la escala BNB y la edad de los pacientes en momento del diagnóstico ($r=0,04$; $p=0,77$) o la edad en el momento de la realización del estudio ($r=-0,11$; $p=0,42$). Tampoco se encontraron diferencias en las puntuaciones medias de la escala BNB según el sexo. La presencia de deterioro cognitivo se relacionó con el tipo de EM, de modo que las peores puntuaciones en la escala BNB se obtuvieron en los pacientes con EMPP ($p=0,014$). También presentaron una menor puntuación en la escala BNB los pacientes con discapacidad moderada, según la EDSS, que los pacientes con discapacidad leve ($p=0,04$). Sin embargo, la puntuación en la BNB no mostró una correlación significativa con la duración de la enfermedad. En el modelo de regresión lineal, los años de escolarización y el grado de discapacidad fueron los factores que se asociaron de forma independiente con la puntuación de la escala BNB. No se detectaron asociaciones significativas entre la presencia de deterioro cognitivo y el grado de depresión, ansiedad y fatiga, o la calidad de vida.

I.5. CONCLUSIONES

El MoCA Test ha mostrado ser una herramienta válida y fiable como método de cribado del deterioro cognitivo asociado a la EM. En nuestra muestra la presencia de deterioro cognitivo se relacionó con el nivel educativo, el tipo de EM y el grado de discapacidad medido por la escala EDSS.

Palabras Clave: Esclerosis Múltiple; Deterioro Cognitivo; Validación de Escala; Escala Cognitiva de Montreal

I. ABSTRACT

I.1. INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, multifocal and demyelinating autoimmune disease of the central nervous system that primarily affects young adults causing significant physical and cognitive disabilities. It is estimated that between 45 and 65% of MS patients suffer cognitive dysfunction. In MS patients, cognitive impairment typically acquires a subcortical profile -with impairment of executive dysfunction, processing speed, and visual spatial skills- and has great impact on job performance and daily life activities.

The neuropsychological batteries traditionally used for the assessment of cognitive impairment in MS are complex tests that require prolonged administration time and, in some cases, specialized personnel for interpretation. It is necessary, therefore, to have simple and rapid tests to detect within minutes MS patients that may present a cognitive impairment requiring specialized neuropsychological assessment and early treatment. The Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA Test) is a screening test that has been validated in multiple languages and has shown good specificity and sensitivity in other diseases associated with dysexecutive cognitive impairment, such as Parkinson's disease.

I.2. OBJECTIVES

To evaluate the diagnostic validity and reliability of the MoCA test as a screening tool for cognitive impairment in MS patients versus the Brief Neuropsychological Battery (BNB), and to analyze the influence of socio-demographic and clinical factors on cognitive performance of these patients.

I.3. MATERIAL AND METHODS

A total of 52 patients treated at the Demyelinating Diseases Unit of University Hospital Infanta Leonor, aged between 18 and 75 years and diagnosed with MS or

clinically isolated syndrome (CIS) were included. Socio-demographic and clinical data were collected, including the level of studies, the clinical form of MS, disease duration and degree of disability as measured by the Expanded Disability Status Scale Score (EDSS). The BNB scale, as "gold standard" test, and the MoCA test were used for the diagnosis of cognitive impairment, the Beck Depression Inventory (BDI-II) for the assessment of depression, the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HSRA) for the assessment of anxiety, the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) for the assessment of MS related fatigue, and both the Functional Assessment of MS (FAMS) and the MS quality of life (MSQoL -54) for the assessment of patients' quality of life.

The study of MoCA Test reliability included: a) internal consistency (using Cronbach's alpha coefficient); b) interobserver reliability (using Kappa index and intraclass correlation coefficient [ICC]); and c) test-retest reliability (using Kappa index and ICC). MoCA test validity was analyzed by: a) construct validity, both internally (by performing a factor analysis) and external (by determination coefficient), and b) criterion validity (by determining the area under the Receiver Operating Characteristic [ROC] curve, the sensitivity, the specificity, the accuracy, the positive [PPV] and negative [NPV] predictive values, the positive [LH+] and negative [LH-] likelihood ratios, and a Fagan nomogram).

Additionally, we conducted an analysis to identify the sociodemographic and clinical factors associated with the presence of cognitive impairment in MS patients according to the BNB scale. For the comparison of quantitative variables, the Student t test or the analysis of variance (ANOVA) were used. The linear relationship between quantitative variables was analyzed using the Pearson correlation coefficient. Corresponding non-parametric tests (U of Mann-Whitney, or Spearman coefficient correlation) were used when the distribution of the variables did not meet the assumption of normality. A multiple linear regression model was conducted with the variables showing $p < 0.05$ in univariate analyses in order to quantify their effects on the BNB score.

I.4. RESULTS

Thirty-two women and twenty men were included, with a mean age of 41.7 years (standard deviation [SD] 11.5). The mean schooling time was 13.5 years (SD 3.6); 26.9 % of patients had completed basic studies, 46.2% secondary studies, and 26.9% higher education. The median time from the diagnosis of the disease was 6 years (interquartile range [IQR] 4-13). The clinical form of MS was CIS in 7.8%, relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in 80.4 %, secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in 9.8%, and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in 2%. The median EDSS was 1.5 (IQR 1.0-2.0).

Depending on the rigidity of the psychometric criteria used, prevalence of cognitive impairment in our sample varied between 21.2% (<2 SD in two subscales and/or <2 SD in the total score) and 38.0% (<2 SD in one subscale) according to the BNB scale. According to the MoCA Test, the prevalence was 25%.

Internal consistency of the MoCA Test was demonstrated with a Cronbach's alpha coefficient of 0.822. ICC was 0.80 ($p < 0.001$) for interobserver reliability and 0.96 ($p < 0.001$) for the test-retest reliability. Kappa index was 1 for both the interobserver and test-retest reliability.

Regarding the validity of the internal construct, component analysis of the MoCA Test showed that the first two components explained 77.85 % of the data variance, although factor analysis of three factors was performed based on clinical criteria. In the study of external construct validity, the correlation between the total score of the BNB scale and the MoCA Test was 0.82 ($p < 0.001$), and the determination coefficient was 0.676. The area under the ROC curve was 0.96 ($p < 0.001$). The cut points that maximized the sensitivity and specificity for the MoCA Test were 25 and 26. We obtained a sensitivity of 91%, a specificity of 93 %, an accuracy of 92%, a PPV of 77%, an NPV of 97%, a LH + of 12.42, and a LH - of 0.09.

For socio-demographic factors, we found differences in the average BNB score between groups with different educational level ($p < 0.001$), as well as a statistically significant correlation ($r = 0.43$; $p < 0.001$) between the years of schooling and the

BNB score. However, there were no significant correlations between the total score on the BNB scale and the age of patients at diagnosis ($r=0.04$; $p=0.77$) or the age at the time of the study ($r=-0.11$; $p=0.42$). There were no sex differences in the mean scores of the BNB scale.

Presence of cognitive impairment was related to the type of MS, so that the worst scores in the BNB scale were obtained in patients with PPMS ($p=0.014$). Patients with moderate disability, according to the EDSS, also had a worse score compared with patients with mild disability ($p=0.04$). However, the score on the BNB showed no significant correlation with disease duration. In the linear regression model, years of schooling and degree of disability were the factors independently associated with the BNB score. There were no significant associations between the presence of cognitive impairment and the degree of depression, anxiety, fatigue, or quality of life.

1.5. CONCLUSIONS

The MoCA Test has shown to be a valid and reliable tool for the screening of cognitive impairment in MS. In our sample, the presence of cognitive impairment was associated with the educational level, the type of MS and the degree of disability as measured by the EDSS.

Key Words: Multiple Sclerosis; Cognitive Impairment; Scale Validation; Montreal Cognitive Assessment.

II. INTRODUCCIÓN

II.1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), crónica y multifocal. La EM afecta principalmente a adultos jóvenes, típicamente entre los 20 y 40 años de edad, con un predominio de mujeres sobre varones de al menos 2 a 1, y es la principal causa de discapacidad por patología neurológica en este grupo poblacional.

Las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad -hasta hoy válidas- se atribuyen a Jean Martin Charcot (1866), principal autoridad europea en parálisis que atrajo a médicos de todas las partes del mundo a sus concurridas conferencias. No obstante, fue Edmé Félix Alfred Vulpian, gran colaborador de Charcot, quien introdujo el término de *esclerosis en placas diseminadas*. Así, el 6 de mayo de 1866, mientras presentaban y discutían tres observaciones de la enfermedad ante la Sociedad Médica de los Hospitales de París, usó este nombre nuevo para distinguir el temblor de esta nueva entidad -principalmente intencional- del temblor de la *parálisis agitante* o enfermedad de Parkinson -que ocurre generalmente en reposo- (Moreira et al., 2002, Guerrero, 2009).

Actualmente, la prevalencia de la EM en España fluctúa entre 40 y 120 casos por 100000 habitantes, con una incidencia de 3-4 nuevos casos por 100000 habitantes y año (Fernandez et al., 1994, Buñill et al., 1995, Uria et al., 1997, Modrego Pardo et al., 1997, Benito-Leon et al., 1998, Pina et al., 1998, Mallada-Frechin et al., 2000b, Mallada-Frechin et al., 2000a, Casquero et al., 2001, Hernandez, 2002, Bartulos Iglesias et al., 2014, Izquierdo et al., 2015). Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta (Kurtzke and Page, 1997).

La tasa de mortalidad en los pacientes con EM es superior a la media para su grupo de edad. En Dinamarca es de 2,6 por 100.000 habitantes, en Estados Unidos de 1,3 y en España de 0,35 fallecimientos/100.000 habitantes/año, situando a nuestro país entre los países de riesgo bajo.

II.2. ETIOLOGÍA: FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

La etiopatogenia de la EM sigue en estudio. La teoría más aceptada la atribuye a una combinación de factores ambientales y genéticos, pero aún no se ha identificado la sucesión de fenómenos que intervienen en el desarrollo y la perpetuación de la enfermedad.

Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular a través del mundo. Se detectan mayores frecuencias entre los 40 y 60 grados de latitud norte y se aprecia un fenómeno muy similar en el hemisferio sur; es decir, parece existir un gradiente norte-sur. En estudios sobre movimientos migratorios se ha observado que la adolescencia es la edad crítica para retener el riesgo de la región de procedencia, con un período mínimo de exposición de 2 años, y un periodo de latencia de 18-19 años. Además, se han descrito focos y epidemias en diferentes poblaciones. Todos estos datos, en conjunto, apoyan la existencia de un factor medioambiental (Cook, 1990, Fernandez, 2005).

Sin embargo, se ha visto que existen enormes diferencias entre las tasas de prevalencia de regiones muy próximas. Así, por ejemplo, en Enna (Sicilia) la prevalencia es de 120/100.000 habitantes (Grimaldi et al., 2001) y en Malta es de 13/100.000 (Dean et al., 2002). Estas diferencias serían inexplicables desde un enfoque puramente ambiental, y es en este punto donde toma relevancia el factor genético.

Hay datos suficientes para afirmar que existe una predisposición genética a padecer EM. Existe una cierta agregación familiar y un incremento del riesgo para familiares de primer grado de entre 3 y 5%, mientras que en la población general es de 0,1-0,2%. Los hijos de padre y madre afectados tienen un riesgo del 30% de padecer la enfermedad y la concordancia entre gemelos monocigotos es del 30% frente al 3-5% en gemelos dicigotos (Dyment et al., 2004).

Además, se ha descrito la asociación genética de EM con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. La región de clase II de este sistema se asocia fuertemente a EM, en particular con el alelo HLA-DR2

y su correspondiente haplotipo DR15. La asociación es particularmente fuerte en pacientes con EM de origen caucásico, pero en realidad puede apreciarse en la mayor parte de grupos étnicos. En algunas poblaciones mediterráneas (Cerdeña, Turquía) y en las Islas Canarias se encuentra una asociación con el haplotipo DR4, con o sin la unión a DR15 (Pugliatti et al., 2008). En un mapeo genómico completo realizado hace unos años, se ha demostrado definitivamente la asociación con la región HLA y con los genes de las interleucinas (IL) 2 y 7 (International Multiple Sclerosis Genetics et al., 2007).

En diferentes estudios de epidemiología analítica, fundamentalmente en estudios de casos y controles, se han hallado relaciones con un antecedente escandinavo, la historia familiar positiva, el género femenino, los genes de clase II del CMH, la latitud norte, el contacto con perros, las vacunas y agentes ambientales como el tabaco y diversos virus. La escasez de radiación solar y los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con el aumento de frecuencia de la enfermedad y su supuesta distribución y latitud (Smolders et al., 2008). Asimismo, se ha visto que la probabilidad de padecer EM es mayor en los nacidos en los meses de primavera (Willer et al., 2005). También se han asociado diversas infecciones con la EM, como la infección por virus de Epstein Barr (VEB) (Thacker et al., 2006).

II.3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario. Además, como hemos comentado, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto la existencia de una susceptibilidad genética a padecer la enfermedad. Esta predisposición genética se suma a la interacción de diversos factores medioambientales, que inducen y/o perpetúan de forma anómala la actividad de células T autorreactivas. Las células T se activan en la periferia o a nivel local (Hemmer et al., 2015) y llegan al SNC, donde desencadenan una cascada inmunológica que termina con la destrucción de la mielina. Estos fenómenos conducen a la presencia de los diferentes sustratos anatomopatológicos de inflamación, desmielinización, daño axonal y remielinización,

que subyacen en los diferentes estadios de la enfermedad (figura 1). Precisamente el estudio y conocimiento de la patogenia de la EM nos permite el desarrollo de terapias dirigidas contra los mecanismos que conducen a la destrucción del tejido nervioso y a promover su regeneración.

II.3.1. Inflamación

Aparece fundamentalmente en la forma remitente-recurrente de la enfermedad y muestra correlación con los infiltrados de células B y T. El paso esencial en la patogénesis de la EM es la activación periférica y posterior migración de linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1) y 17 (Th17) en el SNC (Kebir et al., 2009, Miljkovic and Spasojevic, 2013). Se cree que existe una pérdida de tolerancia debido a factores intrínsecos de células T (moléculas co-estimulantes, receptores de citoquinas...) y a factores extrínsecos (disfunción de células T reguladoras).

Las células T reguladoras alteradas inducen tolerancia periférica a través de mecanismos inmunosupresores y disminuyen la tolerancia de células B periféricas, produciéndose acúmulos periféricos de células B autorreactivas (Kinnunen et al., 2013). Además, la pérdida de tolerancia periférica conduciría a la activación y proliferación de células Th1 y Th17 reactivas a la mielina y una expansión de células B autorreactivas, que provocarían la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE). Esto conduciría a la infiltración de células inmunes que provocarían la desmielinización.

Los clones de células B se someten al proceso de afinidad y maduración en los ganglios linfáticos cervicales, antes de su migración al SNC (Stern et al., 2014). Una vez dentro del SNC, estos clones de células B reactivas contra la mielina producen desmielinización mediante el depósito de inmunoglobulina G (Ig G), y diferentes mecanismos mediados por el complemento y dependientes de anticuerpos (células presentadoras de antígeno dependientes del CMH tipo II y producción de IL 6), que influenciarían la respuesta de las células T. Además, la patogenicidad de las células B podría ser mediada por disrupción de las células endoteliales de la BHE a través de la

metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP9) (Aung et al., 2015) y de los efectos de las secreción de sustancias citotóxicas para la oligodendroglia. De esta manera, las células

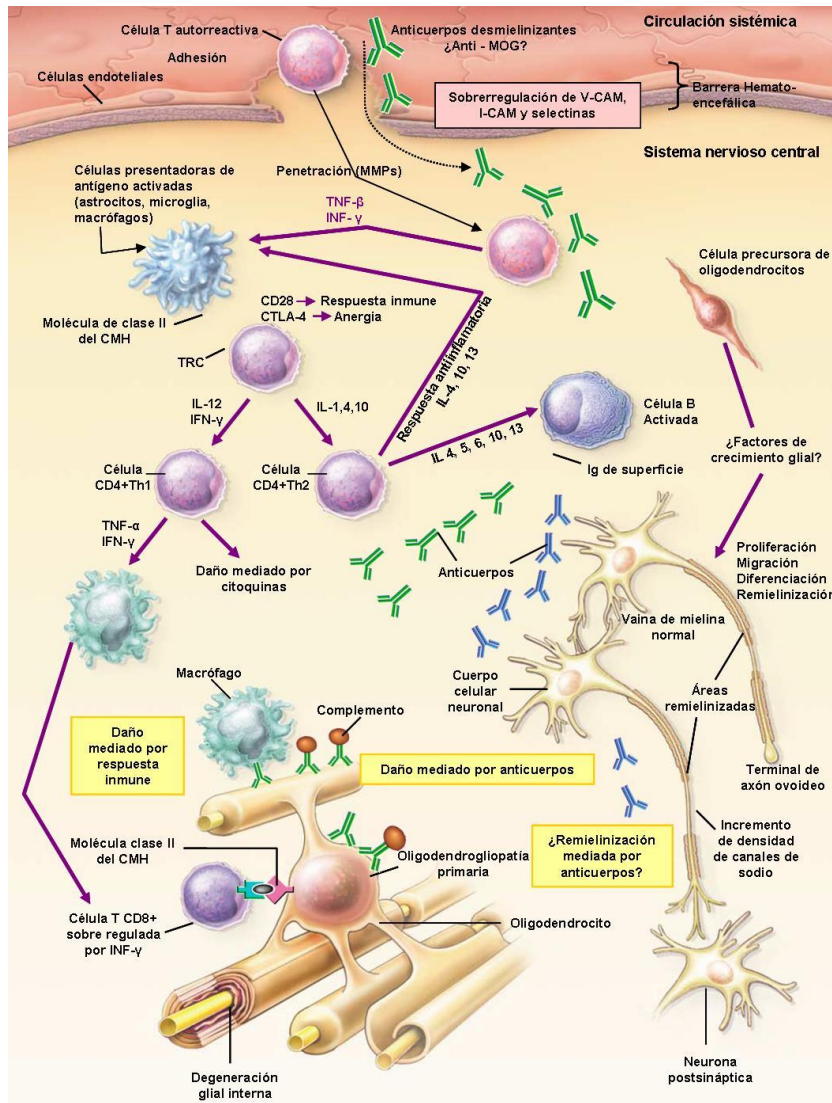


Figura 1. Mecanismos de daño y reparación en la esclerosis múltiple.

Factores genéticos y medioambientales facilitarían el movimiento de células T autorreactivas (linfocitos T CD4 helper tipo 1 (Th 1) y Th 17 y CD8) (Yadav et al., 2015) y anticuerpos desmielinizantes, desde la circulación periférica al SNC, a través de la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). Esto se produce mediante la acción de determinadas moléculas de adhesión endotelial como la molécula de adhesión celular vascular (VCAM)-1, la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 y las selectinas, y la acción de proteasas. Las citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- β y el interferón (IFN)- γ estimulan la expresión de moléculas de superficie que serán presentadas por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T activados. La unión entre el receptor del linfocito T (TCR) y la molécula de clase II del CMH de las células presentadoras de antígenos provocará la potenciación de esta respuesta contra el antígeno, o bien una anergia, en función del tipo de señal resultante de la interacción con las diferentes moléculas de superficie co-estimuladoras. Así, ante una respuesta de anergia se produce la secreción de citoquinas anti-inflamatorias que facilitan el reclutamiento de más células Th2, que a su vez podría estimular la producción, patológica o reparadora, de anticuerpo. Por el contrario, si la señal obtenida de la unión del complejo trimolecular estimula la respuesta inmune, la liberación de citoquinas con acción pro-inflamatoria pondrá en marcha una cascada de acontecimientos que finalizarán con el daño sobre la mielina y el oligodendrocito. La desmielinización del axón conduce a un bloqueo o enlentecimiento del potencial de acción, a la vez que queda expuesto al daño de otros mediadores solubles como citoquinas, anticuerpos y radicales libres. De forma paralela existen diferentes mecanismos que conducen a una reparación de la membrana axonal, como la resolución de la respuesta inflamatoria o la relocalización de los canales de sodio en el axón desmielinizado, facilitando la restauración de la conducción y remielinización que es promovida por anticuerpos y por la migración y diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos (adaptado de (Noseworthy et al., 2000).

B juegan un papel importante en la iniciación y perpetuación de la inflamación del SNC en la EM. Diversos estudios han puesto de manifiesto que existe una superposición de clones de células B a ambos lados de la BHE, lo que sugiere que los estímulos inmunológicos de producción de la enfermedad son activos no sólo en el SNC, sino también en la periferia (von Budingen et al., 2015).

Aparte del efecto citotóxico bien establecido de células T CD8+, se ha identificado recientemente un subconjunto de células CD8+ productoras de Interleucina 17A (IL-17 A) con un fenotipo no citotóxico-proinflamatorio, que aparecen en niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en estadios precoces de la EM, y que poseen la capacidad de infiltrar el parénquima cerebral a través del receptor de quimiocina CC6 (CCR6). Estas células CD8+ pueden mantener o exacerbar la inflamación en curso de la EM mediante la producción de interferón γ (IFN- γ) o IL-17 en respuesta a epítomos apoptóticos relevantes derivados de células T efectoras apoptóticas o, por ejemplo, antígenos líticos del VEB (Angelini et al., 2013).

Durante esta neuroinflamación en curso, la microglia y los macrófagos adquieren un fenotipo proinflamatorio. Aunque aún no es bien conocido, tal reprogramación proinflamatoria puede ser debida a las citoquinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-1b, factor de necrosis tumoral α [TNF- α] y factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos [GM-CSF]), liberadas por las células T reactivas a mielina. Este mecanismo sería mediado por combinación de IFN- γ y proteínas de choque térmico B5 (HSPB5) (Bsibsi et al., 2014), factores inhibidores de la migración de macrófagos (Cox et al., 2013), y/o el complemento.

Los macrófagos son poblaciones no homogéneas con un origen y función diferente, puesto que los macrófagos derivados de monocitos (MDM) parecen mediar la destrucción de la mielina, mientras que la microglia derivada de macrófagos limpia los desechos en la encefalomiелitis aguda experimental (EAE) (Yamasaki et al., 2014).

Se han descrito agrupaciones de microglia activada (lesiones preactivas) en la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN), considerada como la etapa más temprana del desarrollo de la lesión de EM. Estas lesiones preactivas se caracterizan por una BHE intacta y sin infiltración de leucocitos ni desmielinización. Estas lesiones preactivas

podrían ser la consecuencia de lesiones inflamatorias activas (Singh et al., 2013) o daño axonal anterógrado.

II.3.2. Desmielinización

Tras la ruptura de la BHE, todo este proceso patogénico conduce a la formación de la placa de EM (lesión histopatológica característica de la EM), tal y como se resume en la figura 2.

La desmielinización en las lesiones agudas se debe a un fenómeno mediado por anticuerpos antimielina. La mielina laminar normal se transforma en redes vesiculares, recubiertas con glicoproteína miélica de oligodendrocitos (MOG) o proteína básica de la mielina (MBP), que son fagocitadas en presencia del complemento por los macrófagos locales. Sólo ocasionalmente se observan áreas de remielinización.

Las lesiones de la EM activa crónica muestran un borde bien definido. A lo largo del borde existen acúmulos perivasculares de células que infiltran (macrófagos cargados de lípidos y otros cargados de mielina), astrocitos hipertróficos, algunos axones degenerando y, además, se produce desmielinización. A diferencia de lo que ocurre en las lesiones agudas, la desmielinización en lesiones activas crónicas se asocia con depósitos de inmunoglobulinas y disolución de la mielina en gotas fagocitadas por los macrófagos. En las lesiones crónicas, son comunes la presencia de remielinización y un aumento de oligodendrocitos. Los centros de estas lesiones son hipocelulares y contienen axones, astrocitos, macrófagos cargados de lípidos, leucocitos infiltrantes, y prácticamente no hay oligodendrocitos.

A partir de los hallazgos histopatológicos se definen cuatro patrones de desmielinización, que podrían explicar, en parte, el comportamiento tan heterogéneo de la EM, y que quedan esquematizados en la figura 3. En el patrón I, mediado por macrófagos, determinados productos tóxicos como el TNF- α y las especies reactivas de oxígeno son los responsables directos del daño a la mielina. El patrón II está mediado por el complemento y por anticuerpos dirigidos posiblemente contra antígenos de la mielina, como la MBP y la MOG. Aunque en estos dos patrones se produce una

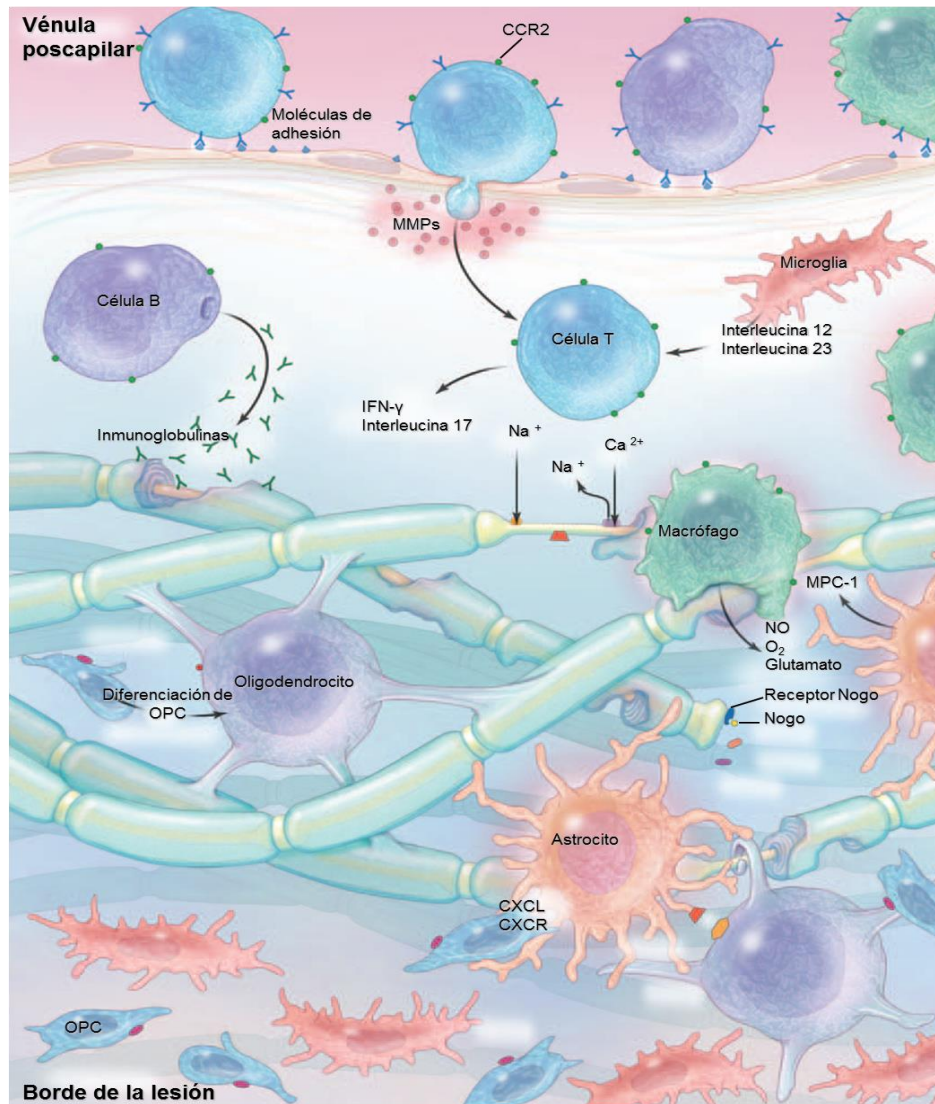


Figura 2. Formación de la placa de esclerosis múltiple.

En el interior de la vénula postcapilar, las diversas moléculas de adhesión interactúan con las células mononucleares (células T, células B, y macrófagos) en la superficie endotelial. Las MMPs digieren el colágeno de tipo IV y la fibronectina de la membrana basal, que facilita la migración de estas proteínas hacia el SNC. Las células B entran en la zona y elaboran inmunoglobulinas. En este contexto: las células T liberan una serie de citoquinas y quimioquinas inflamatorias y anti-inflamatorias; la microglia libera la IL-12 y la IL-23 que inducen a las células T para liberar IFN-γ e IL-17; los macrófagos fagocitan la mielina, dejando al descubierto la superficie axonal y provocando la liberación de agentes efectoros de lesiones como los radicales de óxido nítrico (NO), el oxígeno libre (O₂) y el glutamato. La entrada de calcio puede provocar una serie de procesos nocivos, que produce un mayor daño a los axones y, eventualmente, la transección y la neurodegeneración. En el borde de la placa, la microglia se alinea perimetralmente. En la fina línea que existe entre la placa de la esclerosis múltiple y el tejido normal circundante se encuentran hileras de células precursoras de oligodendrocitos (OPC) que son capaces de entrar en la placa y, potencialmente, mediar los procesos de reparación. En la parte inferior derecha de la figura, un astrocito con un ligando de quimioquina CXC (CXCL) está interactuando con un OPC con un receptor de quimioquina CXC (CXCR). Además, otras células precursoras de oligodendrocitos se convierten en oligodendrocitos (adaptado de (Frohman et al., 2006)).

pérdida variable del número de oligodendrocitos en la zona activa de la lesión, se recuperan de forma evidente en el centro inactivo de las placas. El patrón III se caracteriza por una oligodendropatía distal, con condensación nuclear y fragmentación del oligodendrocito similar a lo observado en procesos de apoptosis, y que ocasiona una alteración estructural de la mielina, con pérdida de la expresión de alguna de sus proteínas. Aquí se ha sugerido un mecanismo focal, secundario al proceso inflamatorio como responsable del daño celular. El patrón IV está mediado por una oligodendropatía primaria de origen metabólico. Prácticamente no existen oligodendrocitos en las zonas inactivas de la lesión y la remielinización es muy escasa (Lassmann et al., 2001, Lassmann, 2014, Lucchinetti et al., 2001, Lucchinetti et al., 2000).

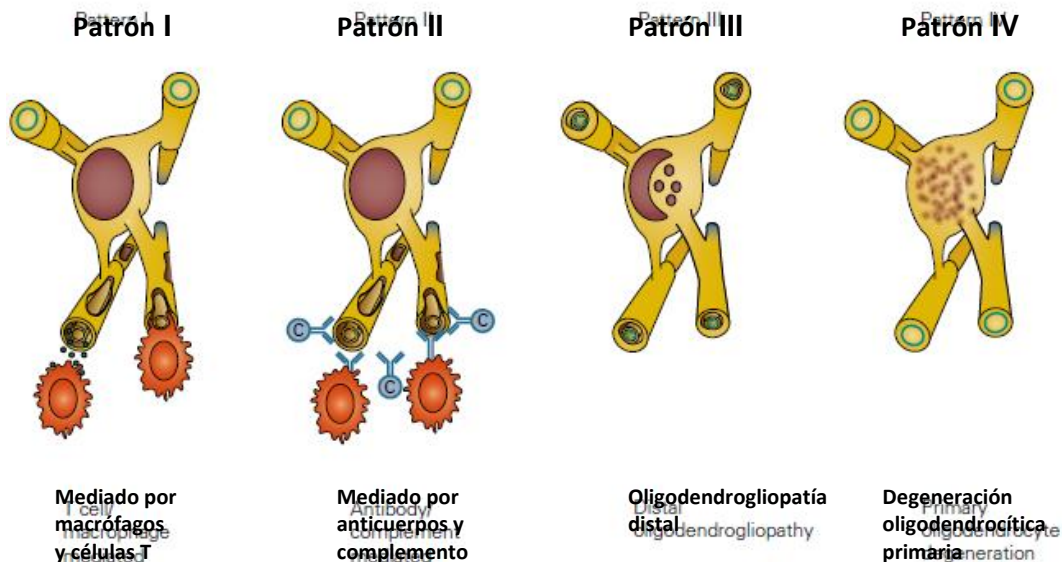


Figura 3. Patrones inmunopatológicos de la esclerosis múltiple (adaptado de (Lassmann et al., 2001)).

Aunque clásicamente se pensaba que la EM era una enfermedad que afectaba a la sustancia blanca (SB), desde los primeros estudios patológicos se conoce la afectación de la sustancia gris (SG) (Kutzelnigg et al., 2005). Tras la introducción de las técnicas inmunohistoquímicas de estudio de la mielina, se ha dado de nuevo un impulso al estudio de la desmielinización de la SG. De esta manera, se ha descrito también una clasificación para las lesiones corticales de la SG en función de su localización (figura 4). El tipo I consiste en lesiones que se extienden a través de la SB y SG. El tipo II se

caracteriza por lesiones delimitadas dentro de la corteza (intracorticales), sin afectación de la superficie del cerebro o la SB subcortical. El tipo III es la lesión subpial, que es la más frecuente. El tipo IV se extiende por todo el ancho de la corteza cerebral, pero no afecta a la SB (Bo et al., 2007, Bo et al., 2003, Geurts and Barkhof, 2008, Bo, 2009, Bo et al., 2006).

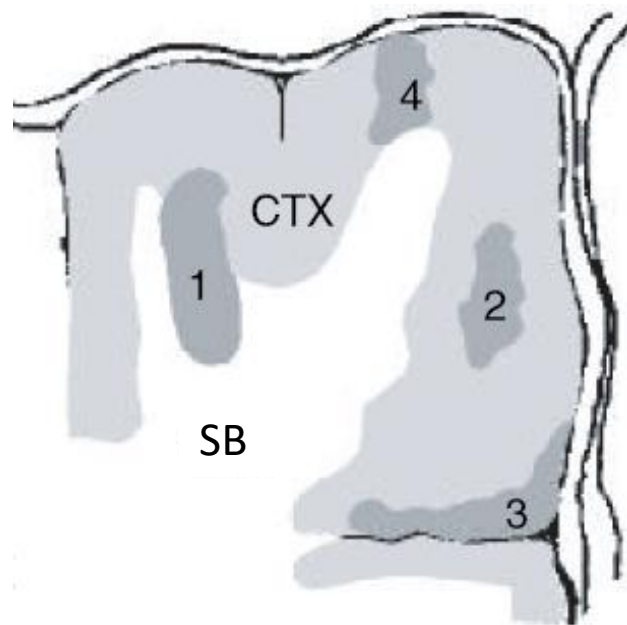


Figura 4. Tipos de lesiones corticales en la esclerosis múltiple (adaptado de (Bo et al., 2006).

SB: sustancia blanca. CTX: córtex cerebral.

II.3.3. Daño Axonal

El daño axonal ocurre desde etapas precoces de la enfermedad y es, probablemente, el principal responsable de las secuelas neurológicas (Trapp et al., 1998, Bjartmar and Trapp, 2003, Petzold et al., 2005). Parece que ya habría daño axonal en un primer momento, durante el proceso agudo de inflamación y desmielinización, debido a una acción directa de mediadores inflamatorios. Este periodo dura días o semanas y durante el mismo se dañan una gran cantidad de axones (Lassmann, 2003). Algunos

autores han correlacionado la intensidad de la inflamación en la lesión activa con el grado de daño axonal, pero otros defienden cierta independencia entre ambos procesos. En un segundo tiempo, el daño axonal acontecería de manera silente, lentamente, en aquellas placas ya inactivas o a distancia, según el concepto de degeneración walleriana (Lassmann, 2003, Narayanan et al., 2006). Esta pérdida axonal sería responsable de la aparición de discapacidad progresiva (De Stefano et al., 2001). La excitotoxicidad directa medida por anticuerpos específicos y células T CD4+ y T CD8+ podría ser el iniciador del daño axonal. Esto favorece la activación de la microglia local y la atracción de macrófagos, con la consiguiente secreción de sustancias neurotóxicas como el óxido nítrico, MMP y citoquinas. Estas sustancias en concentraciones bajas provocan bloqueos funcionales de la conducción, pero en concentraciones elevadas pueden lesionar irreversiblemente el axón. La alteración de la permeabilidad de la membrana axoplásmica provoca un trastorno del flujo de iones, que acabará con un incremento del calcio intraaxonal, la degradación del citoesqueleto y la desintegración del axón (Kornek et al., 2001).

II.3.4. Remielinización

La remielinización coexiste con el resto de procesos y se produce a través de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC), que proliferan y se desplazan para diferenciarse en oligodendrocitos maduros. En varios trabajos se han observado áreas remielinizadas en el seno de las lesiones de EM (Prineas et al., 1993a, Prineas and Connell, 1979, Lassmann et al., 1997, Barkhof et al., 2003). En la EM, la remielinización está presente de manera precoz. Recientemente, se ha visto que en las lesiones de EM asociadas con estadios crónicos de la enfermedad la remielinización es muy escasa o inexistente (Patrikios et al., 2006, Patani et al., 2007). Las áreas de remielinización se confinan a los bordes de la lesión y se extienden entre varias lesiones. La remielinización puede tener lugar tanto en la SB como en la SG (Albert et al., 2007), pero hay estudios que sugieren que el curso temporal de la remielinización puede diferir entre ambas localizaciones.

Un prerrequisito para la remielinización es la presencia de células mielínicas y axones. En las lesiones de la EM hay un gran número de células progenitoras y oligodendrocitos maduros procedentes de OPC. Sin embargo, se ha observado una disminución de las OPC con el tiempo en las lesiones de EM (Chang et al., 2002, Charles et al., 2002, Wilson et al., 2006, Wolswijk, 2002). Se han descrito varios eventos de desmielinización dentro de una misma lesión en el SNC (Prineas et al., 1993b), que podrían reducir el número de OPCs que se encuentran en las lesiones de EM. Sin embargo, las células progenitoras están presentes incluso en lesiones de EM crónicas y completamente desmielinizadas y próximas a los axones, por lo que ni la falta de axones ni de OPC podrían ser la causa principal de la limitación de la remielinización en lesiones crónicas (Chang et al., 2000). Tal vez esta limitación se relacione con un fallo en la diferenciación (Kuhlmann et al., 2008). En conjunto, esto podría reflejar la ausencia de factores que promueven la diferenciación como factores de crecimiento (IGF-1, TGF- β , GGF-2) o integrinas, o la presencia de moléculas inhibitorias como PSA-NCAM, Notch o Lingo-1. Así se está estudiando el bloqueo de sustancias inhibitorias, mediante, por ejemplo, anticuerpos monoclonales de Anti-Lingo 1 (Tran et al., 2014).

II.4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Aunque inicialmente se creía que la pérdida de mielina explicaba toda la sintomatología de los pacientes y su incapacidad permanente, en los últimos años se ha comprobado que el daño y la pérdida axonal son los causantes del déficit neurológico irreversible. Como venimos diciendo, este proceso neurodegenerativo se encuentra presente desde fases tempranas de la enfermedad (Trapp et al., 1998, De Stefano et al., 2001). La EM no es sólo una enfermedad inflamatoria desmielinizante de la SB, sino una enfermedad con un importante componente neurodegenerativo, que afecta a la SG, responsable de la incapacidad irreversible que van acumulando los pacientes (Lisak, 2007).

Una de las características esenciales de la EM es su gran variabilidad en cuanto a presentación clínica y evolución. Aproximadamente un 85% de los pacientes con EM debutan con un síndrome neurológico aislado (SNA), que puede ser ya indicativo de enfermedad desmielinizante. Los SNA que más típicamente sugieren la existencia de una EM son la neuritis óptica unilateral, la mielitis incompleta o un síndrome de tronco. En función de la evolución clínica se distinguen diferentes formas evolutivas de la enfermedad. El 80-90% de los pacientes presentan un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios de disfunción neurológica (brotes), seguidos de una recuperación completa o parcial de los mismos: esta es la forma remitente-recurrente (EMRR). Tras 10-15 años de evolución, aproximadamente un 50% de estos pacientes entran en otra fase caracterizada por un deterioro neurológico progresivo sin relación con los brotes: se trata de la forma secundariamente progresiva (EMSP). Es durante esta fase cuando se producen la mayoría de los déficits neurológicos que incapacitan a los pacientes, y cuando la pérdida axonal es muy marcada. Un 10-15% del total de los enfermos muestran un curso progresivo de la enfermedad desde el comienzo, lo que se conoce como forma primaria progresiva (EMPP). Finalmente, existe un número reducido de enfermos que pueden presentar, tras un curso progresivo, ocasionales exacerbaciones: forma progresiva recurrente (EMPR) (Lublin and Reingold, 1996).

Recientemente, se ha propuesto una nueva definición de los fenotipos de la enfermedad (Lublin, 2014, Lublin et al., 2014) que tiene en cuenta las siguientes formas: a) SNA, que puede ser no activo o activo (en cuyo caso estaríamos hablando de EM); b) EMRR, que a su vez podría ser activa o no activa, y c) enfermedad progresiva, que queda dividida a su vez en activa con progresión, activa sin progresión, no activa con progresión y no activa sin progresión. La actividad se define como la presencia de lesiones en las imágenes de resonancia magnética (RM) potenciadas en T2, la presencia de lesiones en T1 que realcen tras administración de contraste, la aparición de brotes o el empeoramiento de la discapacidad medida, al menos, anualmente.

El tiempo medio que transcurre desde el inicio de la EM hasta la pérdida de la autonomía para deambular se sitúa sobre los 20 años de evolución en la EMRR y sobre

los 7 años en la EMPP (Pittock et al., 2004, Tremlett et al., 2005). No obstante, desde que se inicia la progresión, esta parece avanzar a la misma velocidad en los dos grupos de pacientes (Confavreux and Vukusic, 2006a, Confavreux and Vukusic, 2006b), con un punto de inflexión que se encuentra en el momento en que el paciente alcanza una puntuación de 3 en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (Leray et al., 2010), como queda reflejado en la figura 5, y que parece independiente de la edad del paciente (Tutuncu et al., 2013).

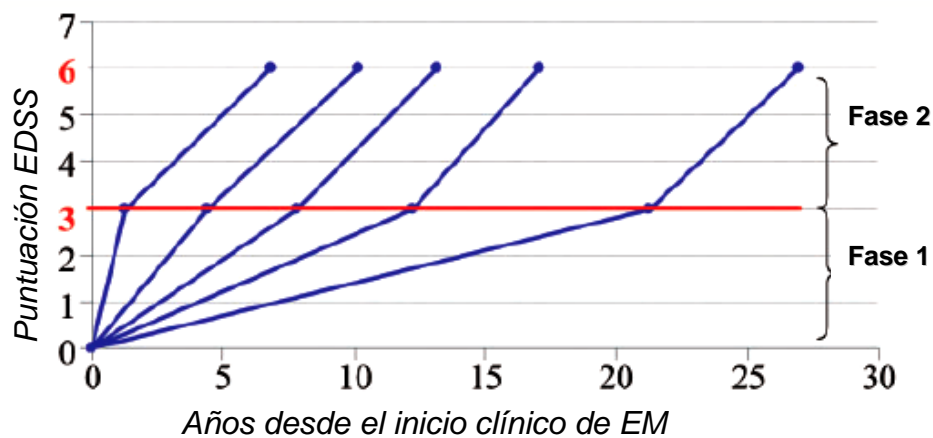


Figura 5. Progresión de la discapacidad (adaptado de (Leray et al., 2010)).

EM: esclerosis múltiple. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

En los últimos años se ha descrito una nueva entidad, que podría considerarse la fase preclínica de la enfermedad, el síndrome radiológico aislado (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*) (Okuda et al., 2009). El RIS se ha definido como el hallazgo de lesiones incidentales en estudio de RM sugerentes de desmielinización y que cumplan los criterios de Barkhof-Tintoré de diseminación en espacio (Barkhof et al., 1997, Tintore et al., 2000) en pacientes asintomáticos. Se han descrito tasas de progresión, con aparición de nuevas lesiones en RM, de entre 65 y 88% y de conversión a EM clínicamente definida de hasta un tercio de los pacientes en periodos de seguimiento que varían de los 2 a los 5 años (Granberg et al., 2013). Aun así, debemos realizar más

estudios prospectivos con este tipo de pacientes para conocer mejor su evolución y unificar criterios en cuanto a seguimiento y tratamiento.

II.5. FACTORES PRONÓSTICOS

La escala más ampliamente utilizada para medir la discapacidad en la EM es la *Expanded Disability Status Scale* o EDSS (Kurtzke, 1983), que puntúa desde 0 (ninguna discapacidad) hasta 10 (muerte por EM), pasando por la necesidad de uno o dos apoyos para caminar, silla de ruedas..., y que se calcula según la puntuación obtenida en siete sistemas funcionales (piramidal, sensibilidad, troncoencéfalo, cerebelo, vejiga e intestino, visual y mental).

La forma de evolución inicial de la EM está, sin duda, estrechamente relacionada con el pronóstico de la discapacidad. Los pacientes con una EMPP alcanzan más rápidamente una discapacidad que aquellos con EMRR. Sin embargo, la edad media de comienzo de la EMPP es más tardía que la de la EMRR, por lo que se reducen las diferencias en cuanto a la edad a la que ambos grupos de pacientes alcanzan una discapacidad importante (EDSS de 6) (Fernandez et al., 2011, Fernandez et al., 2014).

Según Leray y cols (Leray et al., 2010), entre los pacientes con EMRR el sexo femenino, la edad mayor al inicio, la aparición de pocos brotes en los dos primeros años de la enfermedad y una mejor recuperación tras el primer brote serían factores pronósticos favorables, que retrasarían la llegada al EDSS de 3, considerado como punto en el que la discapacidad progresa de igual manera en todos los tipos de pacientes (figura 5). Los pacientes que presentan en el primer brote síntomas sensitivos o una neuropatía óptica tienen un mejor pronóstico que aquellos que comienzan con una afectación cerebelosa, esfinteriana o motora. La presentación de la EM con síntomas atribuibles a más de una topografía lesional se relaciona con una mayor probabilidad de alcanzar antes una EDSS de 4 en relación con el inicio unifocal.

En el LCR, la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de Ig M identifica pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad (Villar et al., 2003). Estos anticuerpos

reconocen lípidos en la superficie de los axones y en la membrana de los oligodendrocitos, y median el daño a éstos por la activación del complemento. El patrón de BOC de Ig M puede modificarse en respuesta a determinados tratamientos, y su desaparición se asocia a una muy buena respuesta clínica (Thangarajh et al., 2008, Villar et al., 2010, Villar et al., 2005). Por otra parte, el estudio combinado de las cadenas de neurofilamentos puede ser útil para detectar perfiles pronósticos y evolutivos (Salzer et al., 2010, Teunissen et al., 2005) y para la elección del tratamiento (Gunnarsson et al., 2011). Los neurofilamentos se anticipan como marcadores de respuesta al tratamiento en el futuro, si bien son necesarios más estudios de correlación clínica.

Con las pruebas de neuroimagen, fundamentalmente la RM, es posible obtener información pronóstica al inicio de la enfermedad, ya que se ha encontrado una correlación moderada entre el número de lesiones basales y la discapacidad a largo plazo ($r = 0,43$; $p < 0,001$) (Tintore et al., 2006). Por otro lado, se ha observado que el incremento de lesiones en T2 durante los cinco primeros años puede aportar información pronóstica en cuanto a la posibilidad de desarrollar una forma secundariamente progresiva de la enfermedad (Fisniku et al., 2008). Esta información sería útil sobre todo al inicio de la enfermedad, debido al efecto de estancamiento que se hace evidente una vez que los pacientes alcanzan una EDSS de 3 o una forma secundariamente progresiva. Así mismo, las medidas de atrofia cerebral, dirigidas a evaluar los procesos de neurodegeneración, se muestran moderadamente correlacionadas con la discapacidad en pacientes con EMRR y EMSP (Giorgio et al., 2008).

En un estudio reciente en el que se evaluaron 1058 pacientes con SNA y se realizó un seguimiento medio de 5 años (Tintore et al., 2015), el número de lesiones en RM demostró ser un factor de riesgo de alto impacto para el desarrollo de discapacidad a largo plazo, la presencia de BOC en el LCR fue un factor de medio impacto, y los factores sociodemográficos y la topografía del brote en el momento del diagnóstico constituyeron factores de bajo impacto.

II.6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Desde el punto de vista social, la edad de inicio de la enfermedad suele coincidir con una época de decisiones importantes y de eventos vitales que pueden quedar coartados por la presencia de la enfermedad. Esta repercusión social forma parte del cómputo total de factores que participan en la discapacidad funcional del paciente.

Desde el punto de vista económico, debemos tener en cuenta tanto los costes directos sanitarios (personal sanitario, gasto en infraestructuras sanitarias, tratamientos...) y no sanitarios (derivados de los cuidados de los pacientes por familiares, desplazamientos, espera...) como los costes indirectos (relacionados con la situación laboral del paciente). Kobelt ha analizado las consecuencias económicas de la enfermedad en sus distintas modalidades en diferentes países de Europa y Estados Unidos (Berg et al., 2006, Kobelt, 2006, Kobelt, 2004, Kobelt et al., 2006a, Kobelt et al., 2006b, Kobelt et al., 2006c, Kobelt et al., 2006d, Kobelt et al., 2006e, Kobelt et al., 2006f, Kobelt et al., 2006g, Kobelt et al., 2006h, Kobelt et al., 2006i, Kobelt et al., 2006j, Kobelt and Pugliatti, 2005, Kobelt et al., 2009). Con una muestra bastante amplia de más de 13.000 pacientes, uno de estos estudios, que incluía pacientes de diferentes países europeos, mostró que entre el 33 y el 45% tenían una jubilación anticipada.

Se calcula que el gasto anual medio por paciente es de unos 19.000 euros para formas con puntuación en la EDSS menor de 4, 41.000 euros para formas moderadas de la enfermedad con puntuación EDSS de entre 4 y 6,5 y de hasta 66.000 euros en los casos de enfermedad grave con puntuación EDSS mayor de 7. El absentismo laboral puede suponer un gasto casi 10 veces mayor en pacientes con EM que en el resto de los pacientes (Ivanova et al., 2009).

En España la tasa de prevalencia varía entre 40 y 120 pacientes por 100.000, según las zonas geográficas, y va aumentando según pasan los años. Según el Instituto Nacional de Estadística, la población española en Enero de 2015 era de 46.439.864 habitantes, por lo que se estima que entre 18.575 y 55.727 personas padecen EM. Según los datos disponibles, el coste medio por paciente en España es de 30.000. Por tanto, el gasto total por año es de más 1200 millones de euros.

Como hemos comentado, la EM incide en personas jóvenes en edad laboral o en formación. Más de la mitad de los pacientes que se encontraban empleados al inicio de la enfermedad abandonan su actividad laboral 15 años después (Hakim et al., 2000). El estudio realizado en España por Kobelt *et al.* (Kobelt et al., 2006g) encuentra que la proporción de pacientes empleados disminuye al aumentar la discapacidad, desde un 68% en los estadios iniciales a un 20% con EDSS de 5, menos del 10% con EDSS de 7 y sólo un 2% en los estadios más avanzados. Otros trabajos realizados en nuestro país encuentran que en los estadios avanzados un 79% de los pacientes refieren haber cambiado su situación laboral debido a la EM, y que esta pérdida de productividad laboral representa un coste de 21.556 euros/paciente/año (Gubieras, 2007). Al analizar el impacto laboral de la EM, se observa que la invalidez laboral/jubilación prematura por EM aumenta con la discapacidad y que puede llegar a afectar al 91% de los pacientes en los estadios avanzados ($EDSS \geq 7,5$); en cambio, la reducción de la jornada laboral o el cambio de puesto de trabajo es la opción de algunos pacientes en estadios leves de la enfermedad (Casado et al., 2006). En el rendimiento laboral de los pacientes, además de la discapacidad física hemos de tener en cuenta la discapacidad intelectual, o deterioro cognitivo, que aparece en la enfermedad desde las fases iniciales.

Hakim *et al.* encontraron que sólo un 3% de los pacientes con discapacidad grave ($EDSS \geq 7$) mantenían sus actividades sociales fuera del domicilio (Hakim et al., 2000). Este impacto negativo de la enfermedad en la calidad de vida del enfermo se puede medir en términos económicos. Son los costes intangibles, que se estiman al asignar valores monetarios a las diferentes medidas de calidad de vida. Los costes intangibles han sido infravalorados en muchos estudios de coste de la enfermedad y, aunque son difíciles de cuantificar, su repercusión económica es relevante en una enfermedad crónica y discapacitante como la EM, sobre todo en estadios avanzados de la misma. En un estudio se estimó que, en estadios avanzados de la enfermedad, los costes intangibles podían suponer 36.096 euros/paciente/año (calculados a partir de la escala EQ-5D) (Gubieras, 2007).

II.7. DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos actuales permiten establecer o aproximar el diagnóstico de EM de forma cada vez más precoz, tras un único brote de la enfermedad (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2005), e incluso con las últimas modificaciones con una única RM craneal (Polman et al., 2011), manteniendo una buena especificidad y sensibilidad en diferentes poblaciones (Gomez-Moreno et al., 2012). Los criterios actuales para el diagnóstico de la EM quedarían resumidos en la tabla 1.

Los estudios realizados en los últimos años nos permiten, además, valorar el riesgo de desarrollar un segundo brote (O'Riordan et al., 1998, Tintore et al., 2001, Miller et al., 2005a, Miller et al., 2005b, Miller et al., 2012, Diaz-Sanchez et al., 2010, Swanton et al., 2006, Swanton et al., 2007, Masjuan et al., 2006, Korteweg et al., 2006) y predecir el grado de discapacidad futura (Tintore et al., 2006), en función de los parámetros de RM (número de lesiones en T2 o que realzan con gadolinio), del LCR (presencia o ausencia de BOC) y clínicos (edad al inicio y sexo) (Tintore et al., 2015).

No hemos de olvidar que el diagnóstico de EM se basa en el concepto de “no mejor explicación” (Charil et al., 2006) y que hemos de realizar un amplio diagnóstico diferencial (Miller et al., 2008), tal y como se comenta en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple.

Presentación clínica	Datos adicionales requeridos para el diagnóstico
≥2 brotes ^a; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia razonable por la historia clínica de 1 brote previo ^b	Ninguno ^c
≥2 brotes ^a; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrado por: - ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 lugares típicos de lesiones de EM en el SNC (yuxtacortical, periventricular, infratentorial, médula espinal) ^d ; o - Esperar a la aparición de un segundo brote ^a en un lugar diferente del SNC
1 brote ^a; evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones	Diseminación en tiempo demostrado por: - Presencia simultánea de asintomática realizadas con gadolinio y no realizadas en cualquier momento; o - Una nueva lesión en T2 y/o lesiones realizadas con gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido en referencia a una RM basal ; o - Esperar un segundo brote ^a clínico
1 brote ^a; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome neurológico aislado)	Diseminación en espacio y tiempo demostrado por: a) Para el espacio - ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 lugares típicos de lesiones de EM en el SNC (yuxtacortical, periventricular, infratentorial, médula espinal) ^d ; o - Esperar a la aparición de un segundo brote ^a en un lugar diferente del SNC b) Para el tiempo: - Presencia simultánea de asintomática realizadas con gadolinio y no realizadas en cualquier momento; o - Una nueva lesión en T2 y/o lesiones realizadas con gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido en referencia a una RM basal ; o - Esperar un segundo brote ^a clínico
Progresión neurológica insidiosa sugerente de EM (EMPP)	Un año de progresión de la enfermedad determinado prospectiva o retrospectivamente y dos de los siguiente criterios d: 1. Evidencia de diseminación en el espacio en el cerebro mediante la presencia de ≥ 1 lesión en T2 en lugares característicos de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en el espacio en médula espinal mediante la presencia de ≥ 2 lesiones en T2 en la médula 3. LCR positivo (presencia de BOC o elevación de índice de Ig G)

Si se cumplen los criterios y no existe una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es “Esclerosis Múltiple”; si se sospecha, pero no se reúnen todos los criterios, el diagnóstico es “posible Esclerosis Múltiple”; si existe otro diagnóstico durante la evaluación, que pueda justificar los síntomas, el diagnóstico es “no Esclerosis Múltiple”. ^a Brote (ataque o exacerbación): se define por cuadro clínico típico de desmielinización inflamatoria aguda del SNC observado clínicamente o descrito por el paciente, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. ^b El diagnóstico clínico ante la presencia de dos brotes objetivos clínicamente es el más seguro. ^c No se requieren más test, sin embargo es deseable la presencia de alteraciones en las pruebas de neuroimagen o de LCR. ^d No se necesitan lesiones que realcen con gadolinio. Las lesiones sintomáticas se excluyen en el recuento en pacientes con síndromes de troncoencéfalo o de médula espinal. EM: Esclerosis Múltiple. SNC: Sistema Nervioso Central. RM: Resonancia Magnética. (tomado de (Polman et al., 2011).

II.8. TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Uno de los principales retos en el campo de la EM es lograr controlar la discapacidad acumulada en el tiempo. Las secuelas que pueden aparecer tras un brote participan en el grado de discapacidad pero, como hemos comentado, una vez que se adquiere un grado moderado en la puntuación de la EDSS (3 ó 4) la velocidad de progresión podría ser independiente de la presencia de brotes superpuestos (Confavreux et al., 2000, Leray et al., 2010). Por este motivo, todo el esfuerzo terapéutico se centra en evitar alcanzar este punto de “no retorno”, para intentar modificar el curso de la enfermedad (figuras 5 y 6).

Durante los últimos años hemos asistido a un cambio en el arsenal terapéutico aprobado para el tratamiento de la EM, y en los próximos años se conocerá la eficacia de una gran cantidad de moléculas con mecanismos de acción más dirigidos, actualmente en ensayo. Ante este nuevo escenario, han aparecido nuevos conceptos en el tratamiento de la EM como el de escalado terapéutico (García Merino et al., 2010), y el de ausencia de la actividad de la enfermedad (Havrdova et al., 2010). Además se han diseñado diferentes escalas para valorar el éxito potencial del tratamiento (Rio et al., 2009, Sormani et al., 2013).

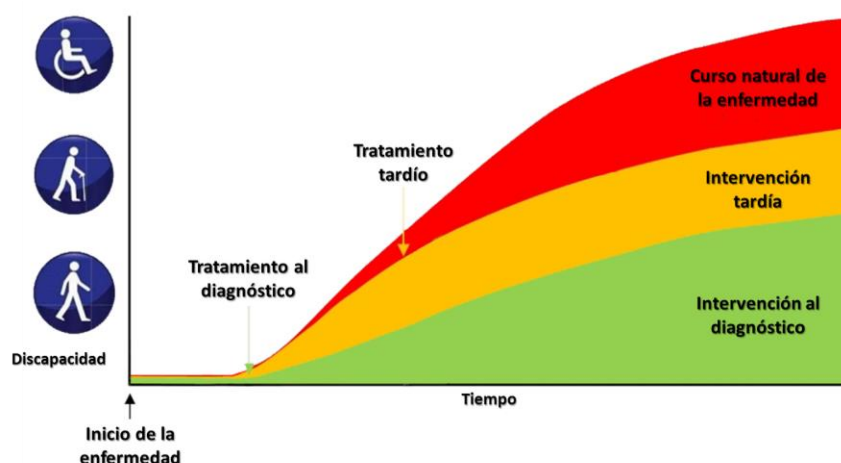


Figura 6. Importancia del tratamiento precoz en la esclerosis múltiple (adaptado de Fernández, 2002).

Hasta la fecha disponemos de siete tratamientos de primera línea aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que han demostrado su eficacia en la EMRR: IFN- β 1-b subcutáneo (1995), IFN- β 1-a subcutáneo (1998), IFN- β 1-a intramuscular (1998), acetato de glatirámico subcutáneo (Johnson et al., 1995, Johnson et al., 2001), teriflunomida oral (Confavreux et al., 2014, O'Connor et al., 2011), y dimetilfumarato oral (Fox et al., 2012, Gold et al., 2012). Además, recientemente se ha aprobado una nueva formulación de acetato de glatirámico subcutáneo con menor número de administraciones a la semana (Khan et al., 2013) y un nuevo IFN- β 1-a subcutáneo pegilado (Calabresi et al., 2014) que se administra cada dos semanas.

También disponemos de cuatro fármacos aprobados por la EMA como tratamiento de segunda línea en EMRR que no responden a los tratamientos anteriores, o como primera línea en pacientes con EMRR agresivas: mitoxantrona intravenosa (Edan et al., 1997, Hartung et al., 2002), natalizumab intravenoso (Polman et al., 2006), fingolimod oral (Cohen et al., 2010, Kappos et al., 2010) y alemtuzumab intravenoso (Cohen et al., 2012, Coles et al., 2012).

En la práctica diaria, tanto los brotes como la discapacidad se emplean como marcadores clínicos de respuesta. Resulta, por ello, muy importante que todos los brotes, aunque sean leves, se valoren y contabilicen por el neurólogo responsable del paciente. Del mismo modo, la valoración de la discapacidad debe realizarse de manera sistemática y protocolizada, empleando escalas para este fin, como la EDSS (Kurtzke, 1983). También se emplean marcadores radiológicos de respuesta al tratamiento. En los ensayos clínicos, el efecto del tratamiento sobre las lesiones activas en RM muestra una fuerte correlación con el efecto terapéutico sobre los brotes (Sormani et al., 2009). Un trabajo de Rio et al (Rio et al., 2009, Sormani et al., 2013) demostró que la combinación de información clínica y de RM podría servir para identificar los pacientes con enfermedad activa después de tres años de tratamiento. La puntuación del grupo de Rio, basada en el número de brotes (≥ 1), la progresión de la discapacidad (≥ 1 punto en la EDSS) y el número de lesiones de RM en T2 o de lesiones que realzan en T1 tras la administración gadolinio (>3) al año de tratamiento, permite predecir una mala

respuesta a los tres años. Se considera como paciente “no respondedor” aquel que al año presentan al menos dos de los tres parámetros de la puntuación del grupo de Rio.

Durante los últimos años estamos implementando en la práctica clínica diaria el concepto de “no evidencia de actividad de la enfermedad” (NEDA), que comprende la ausencia de actividad clínica (ausencia de brotes y progresión de la discapacidad) y ausencia de actividad radiológica (ausencia de aparición de nuevas lesiones en T2 o que realcen tras la administración de contraste en T1) (Havrdova et al., 2010, Nixon et al., 2014, Rotstein et al., 2015). Recientemente se ha incorporado el concepto NEDA 4, que además de los parámetros anteriores tiene en cuenta la ausencia de progresión de atrofia cerebral (como marcador de neurodegeneración) (Stangel et al., 2015).

II.9. DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El deterioro cognitivo aparece reflejado ya en las primeras descripciones históricas de la enfermedad. Jean-Martin Charcot detalla, a este respecto, cómo en la misma se aprecia un característico “debilitamiento de la memoria, enlentecimiento del pensamiento conceptual y cierto aplanamiento en la vida intelectual y afectiva” (Charcote, 1877). Sin embargo, ha sido en fechas recientes cuando los clínicos e investigadores han dado importancia al deterioro cognitivo como una consecuencia común y sustancial de la EM.

Se estima que la frecuencia de disfunción cognitiva oscila entre un 54 y un 65% en los pacientes con EM que consultan en centros médicos, y entre un 40 y un 45% en la población afectada por EM (Rao et al., 1991a, Rao et al., 1993, Amato et al., 2008).

Clásicamente, el deterioro cognitivo asociado con la EM se ha etiquetado como un deterioro “de perfil subcortical” similar al descrito en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson (Turner et al., 2002). La presentación clínica difiere de los deterioros cognitivos corticales, como la demencia de Alzheimer, debido principalmente a la falta de afasia, apraxia y agnosia (Cummings, 1986). A cambio, los deterioros cognitivos subcorticales afectan a la

velocidad de procesamiento de la información, la memoria y la función ejecutiva, y a menudo se presentan como una profunda ralentización de la cognición. Se cree que las lesiones responsables del deterioro cognitivo subcortical se asientan en la materia gris profunda (ganglios basales y tálamo), tronco cerebral y cerebelo (Darvesh and Freedman, 1996). Además, en los deterioros cognitivos subcorticales son comunes los cambios psiquiátricos y de personalidad, así como la inflexibilidad cognitiva (Rao et al., 1991a), los trastornos del humor, la apatía y la irritabilidad (Aarsland and Karlsen, 1999).

El deterioro cognitivo puede afectar a pacientes con cualquier forma de la EM o cualquier estadio de la enfermedad (Amato et al., 2010, Amato et al., 2008, Amato et al., 2006b). Aunque los síntomas y la gravedad del deterioro cognitivo pueden variar ampliamente entre distintos pacientes, las funciones cognitivas que suelen afectarse son el aprendizaje, la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento, las habilidades visuoespaciales y las funciones ejecutivas (Bobholz and Rao, 2003, Rogers and Panegyres, 2007). Comúnmente se afectan uno o dos dominios cognitivos, siendo la memoria de evocación, la atención mantenida y el procesamiento de información acelerada los que se afectan con más frecuencia (Rao et al., 1991a, Amato et al., 2006b, Rovaris et al., 1998, Piras et al., 2003).

Poco se sabe sobre la historia natural del deterioro cognitivo en la EM. Hay pocos trabajos que analicen esta manifestación de la enfermedad de una forma exhaustiva. Además, las diferencias entre los estudios publicados en cuanto a las características de la enfermedad, el tratamiento y el tiempo de seguimiento complican su interpretación. Como consecuencia, los datos actuales son contradictorios (Amato et al., 2001, Lynch et al., 2005, Schwid et al., 2007, Achiron et al., 2005), y no hay un consenso claro sobre la relación entre la función cognitiva y la forma clínica de la enfermedad, la fase de la misma, su duración o el nivel de discapacidad. Aun con todas estas limitaciones, se cree que el deterioro cognitivo aumenta con el empeoramiento de la discapacidad física, la duración de la enfermedad, y el inicio de un curso de enfermedad progresiva (Amato et al., 2006b, Rogers and Panegyres, 2007). Por otro lado, en el funcionamiento cognitivo del paciente con EM pueden entrar en juego otros factores

diversos, todos ellos de naturaleza compleja, como son la participación de la SG y la SB, la intrincada fisiología de la interacción entre ambas, la edad, la situación premórbida, el grado de reserva cognitiva, o los hábitos de vida (DeLuca et al., 2015).

En el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM también pueden influir la depresión y la ansiedad (Rogers and Panegyres, 2007), que son comorbilidades comunes en la EM, así como la fatiga, que es uno de los síntomas más frecuentemente asociado a la EM (Ghaffar and Feinstein, 2007, Goldman Consensus, 2005, Barak and Achiron, 2006). De hecho, para una correcta valoración del deterioro cognitivo en los pacientes diagnosticados de EM, hemos de tener en cuenta estos posibles factores de confusión.

La prevalencia de la sintomatología depresiva en los pacientes de EM es relativamente elevada cuando se compara con la población afectada por enfermedades crónicas y neurológicas con similar incapacidad física y, además, conlleva unos peores resultados en distintas pruebas neuropsicológicas. Se calcula que la prevalencia de la depresión es de un 23,7% y la de la ansiedad de un 21,9% (Marrie et al., 2015). Las relaciones entre los trastornos emocionales y la alteración cognitiva son complejas. La conciencia del paciente de la disminución de su capacidad cognitiva puede potenciar la ansiedad y la depresión, y los pacientes con depresión pueden sobreestimar su nivel de disfunción cognitiva, lo que a su vez puede aumentar el grado de depresión (Julian et al., 2007).

Por otro lado, la fatiga es uno de los síntomas más frecuentes e incapacitantes de la enfermedad. La fatiga puede definirse como la sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía, secundaria o no a un esfuerzo, y se estima que tiene una prevalencia del 53-87% en los pacientes con EM. Aunque algunos estudios no han detectado un descenso del rendimiento cognitivo por problemas de fatiga (van den Burg et al., 1987), otros autores han demostrado un peor rendimiento en pruebas que necesitan una mayor demanda cognitiva, como las pruebas de velocidad de procesamiento de la información y de memoria de trabajo (Johnson et al., 1997, Krupp and Elkins, 2000). Se debe considerar también el efecto potencial de los medicamentos con acción sobre el SNC (como antiepilépticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y baclofeno), que podrían agravar la fatiga.

Las repercusiones del deterioro cognitivo en los pacientes son enormes. Independientemente de la gravedad de la discapacidad física, el deterioro cognitivo tiene un gran impacto en el empleo y en las actividades de la vida diaria en pacientes con EM (Rao et al., 1991b). La gravedad del deterioro cognitivo, medida por test neuropsicológicos, es predictora de la capacidad para conducir (Schultheis et al., 2002), el empleo, la mejoría en la rehabilitación, y las habilidades sociales. Se ha visto que los pacientes con EM que tienen problemas cognitivos son más propensos a presentar pérdida de autoestima, participan en un menor número de actividades sociales y tienen mayores tasas de divorcio (Hakim et al., 2000, Rao et al., 1991b). Además, el deterioro cognitivo es el factor predictor más fuerte para la reducción de las responsabilidades laborales y el abandono del mundo laboral (Ruet et al., 2013b, Morrow et al., 2010). De ahí la importancia de su detección precoz, en fases en las que hay una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

II.9.1. Deterioro cognitivo y hallazgos histopatológicos

No se conoce bien cuáles son las causas de las alteraciones cognitivas en la EM. Las diferentes zonas lesionales que se han relacionado con el deterioro cognitivo incluyen la SB, la SG cortical, el hipocampo y la SG profunda, según se refleja en la figura 7.

La lesión desmielinizante y la pérdida axonal son características de la patología de la SB en la EM y probablemente contribuyen significativamente al deterioro cognitivo irreversible de la enfermedad (Bjartmar et al., 2001, Tallantyre et al., 2010). Si bien estas lesiones de SB pueden aparecer en cualquier parte del neuroeje, su distribución no es aleatoria, siendo común la afectación periventricular, en el centro semioval y en el cuerpo calloso. Las lesiones subcorticales derivadas de la enfermedad de pequeño vaso pueden imitar la distribución de las observadas en la EM y, de hecho, pueden compartir algunas características histopatológicas y algunas manifestaciones cognitivas, como la reducción de la velocidad de procesamiento de la información y las dificultades de atención y concentración. Así pues, la participación de SB en la EM podría tener un efecto clínico similar al de la enfermedad de pequeño vaso, dada la superposición de las lesiones de ambos procesos (Esiri et al., 2014).

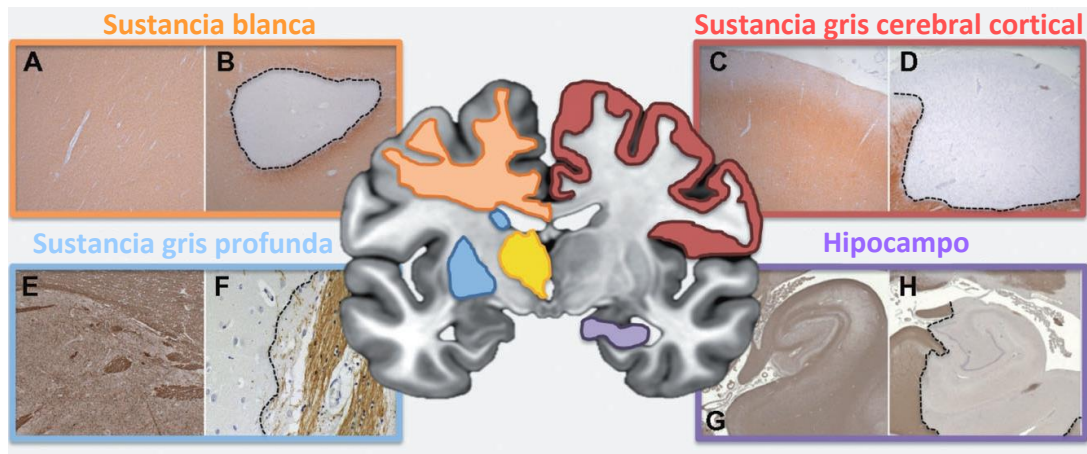


Figura 7. Patología de sustancia blanca y gris en EM.

Secciones de tinciones de mielina en sustancia blanca (SB) normal o sustancia gris (SG) normal o de apariencia normal (SBAN) (panel de la izquierda dentro de cada cuadro de color A, C, E, G) o desmielinización (panel derecho en cada cuadro de color B, D, F, H). En concreto, la SB bien delimitada subcortical (B), la corteza cerebral subpial (D), la SG del caudado (F) y la SB y gris del hipocampo (H). Lesiones que aparecen junto a la SBAN subcortical (A), lesiones en la SG de apariencia normal cortical (C), caudado sin afectación neurológica como control (E) y el hipocampo sin afectación neurológica de control (H), respectivamente (adaptado de DeLuca et al., 2015).

En los últimos años diversos estudios han puesto de manifiesto que, fuera de las lesiones desmielinizantes, la mielina en la SB de pacientes con EM presenta un espectro de cambios patológicos que van desde la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN) hasta la sustancia blanca difusamente anormal (SBDA). Las alteraciones en la SBAN detectadas en RM no convencionales se correlacionan más con la atrofia cerebral, la discapacidad y el deterioro cognitivo que la propia carga lesional en pacientes con EM (Moore and Laule, 2012). De momento, no se conoce la relación entre la SBDA, las lesiones de SB y la SBAN con la neurodegeneración, ni si otras enfermedades como la leucoaraiosis o la demencia tipo Alzheimer comparten mecanismos patogénicos con la evolución de la SBDA en la EM.

Gracias a los análisis post-mortem de cerebros de pacientes con EM, se ha establecido que las estructuras de SG de todo el SNC, como la corteza cerebral, el tálamo, el hipocampo y los ganglios basales, se afectan con frecuencia. La afectación de la SG, presente ya en las primeras fases de la enfermedad, parece un factor fundamental en la fisiopatología del deterioro cognitivo. La atrofia de la SG, tanto a nivel cortical como a nivel profundo, también explicaría la disociación que se observa entre los

marcadores de inflamación y la progresión de la discapacidad (Pirko et al., 2007). El sustrato anatomopatológico final de afectación de la SG que se ha implicado en el deterioro cognitivo es la pérdida neuronal, demostrándose que existe una pérdida de entre un 10% y un 30% de neuronas tanto en las lesiones de SG como en la SG de apariencia normal. Esta pérdida neuronal sigue un gradiente, siendo más marcada en las capas superficiales corticales (Lucchinetti et al., 2011).

A nivel cortical, la afectación desmielinizante, que se produce preferentemente en la corteza prefrontal, en el lóbulo temporal medial y en la corteza cingulada, también contribuye al deterioro de las funciones ejecutivas, del aprendizaje y de la formación del procesamiento que encontramos en pacientes con EM. La prevalencia de desmielinización, inflamación citotóxica y pérdida neuronal, tanto en capas superficiales como profundas de la corteza, tiene una repercusión especial en las alteraciones cognitivas, ya que estas capas son fundamentales en la actividad córtico-tálamo-cortical, en la sincronización y en la plasticidad que intervienen en la función cognitiva. Por tanto, toda esta interacción compleja entre la distribución, naturaleza y extensión de las lesiones de desmielinización, remielinización e inflamación, y la pérdida neuronal y axonal en la corteza cerebral, contribuye al deterioro cognitivo relacionado con la EM y lo diferencia de otros síndromes de demencia degenerativa (DeLuca et al., 2015).

El hipocampo se encuentra situado en el lóbulo temporal medial e incluye el *gyrus dentado*, el hipocampo propiamente dicho, y el *subiculum*. Estas estructuras forman parte de una vía fundamentalmente unidireccional excitatoria glutamérgica que es complementada con conexiones recíprocas dentro del hipocampo en forma de un circuito organizado. La formación hipocámpica establece un circuito con las estructuras neocorticales que intervienen en diversas funciones como la formación, el mantenimiento y la recuperación de la memoria. Además interviene en el procesamiento de la memoria emocional y de la memoria visuoespacial. La afectación patológica del hipocampo es común en la EM. Se han descrito lesiones desmielinizantes (Geurts et al., 2007) hasta en un 62% de paciente con EM, con una afectación de alrededor del 30% del área del hipocampo y, aunque no se ha

evidenciado inflamación prominente, se ha observado una pérdida neuronal y sináptica importante, lo que conduce a un déficit de memoria.

El tálamo es una estructura altamente integrada, que establece conexiones con múltiples estructuras corticales y subcorticales que resultan fundamentales para la función cognitiva, incluyendo el hipocampo, la amígdala, la corteza cingulada, la corteza orbitofrontal y el lóbulo parietal inferior. En la EM también se produce pérdida neuronal y lesión axonal en el tálamo. Se han observado reducciones significativas en el volumen total (21%) y en los volúmenes talámicos de los núcleos dorsal y medial (21%), con una reducción similar en la densidad neuronal (22%) en las zonas de SG distantes de lesiones focales (Cifelli et al., 2002), aunque la pérdida neuronal es exageradamente más marcada en zonas de lesión frente a la zonas no lesionales. Sin embargo la densidad sináptica no varía entre la zona lesional y no lesional (DeLuca et al., 2015). Todos estos cambios (desmielinización, inflamación y neurodegeneración), se observan con frecuencia en los núcleos anterior y medial dorsal del tálamo, que son los que establecen conexión con estructuras de la corteza límbica y prefrontal, por lo que podrían contribuir a la alteración de la velocidad de procesamiento, a la afectación de la memoria y a la disfunción cognitiva.

Por último, existen varios circuitos que conectan los ganglios basales con la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal lateral y la corteza anterior cingulada/medial orbitofrontal, implicadas en la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria de trabajo, todos ellos dominios cognitivos afectados en la EM. El núcleo caudado parece más susceptible a la desmielinización, especialmente en las zonas periventriculares (Haider et al., 2014, Vercellino et al., 2009). Por el contrario, en el putamen y en el pálido la desmielinización es menos relevante. Al igual que el resto de la sustancia gris profunda, incluyendo el tálamo, los ganglios basales muestran un grado intermedio de inflamación en comparación con la corteza cerebral y la SB (Haider et al., 2014, Vercellino et al., 2009). Además, en la EM los ganglios basales muestran pérdida neuronal y atrofia.

Así pues, todos los mecanismos de inflamación, desmielinización, pérdida axonal y remielinización característicos de la EM (DeLuca et al., 2015) pueden alterar las diferentes redes implicadas en el funcionamiento cognitivo normal (figura 8).

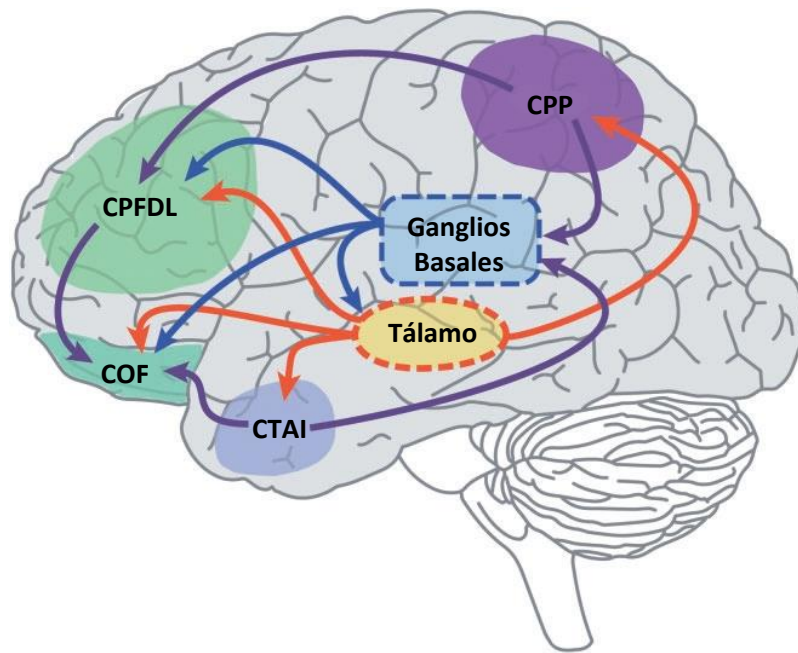


Figura 8. Conectividad del cerebro y función cognitiva.

Las funciones cognitivas se basan en las interconexiones complejas entre la SG cortical (la corteza cerebral y el hipocampo) y la SG profunda (como el tálamo y los ganglios basales), con otras conexiones importantes con tractos colindantes de SB. En la corteza, las neuronas piramidales conectan las estructuras corticales (córtico-corticales) o con proyecciones a las áreas subcorticales que forman redes coordinadas funcionalmente distintas (líneas de color púrpura). Varias regiones corticales son particularmente relevantes para la cognición, incluyendo el córtex prefrontal dorsolateral (en la memoria de trabajo, en la planificación y en la flexibilidad cognitiva entre otras), la COF (como por ejemplo en la toma de decisiones y en el aprendizaje adaptativo), la CPP (en la memoria espacial y en la atención) y la CTAI (en la memoria semántica) por nombrar algunos. El tálamo es una estructura altamente integrada, con conexiones con varias estructuras corticales cerebrales y estructuras subcorticales, importantes para la función cognitiva (líneas de color naranja). Los ganglios basales reciben entradas de los núcleos del intralaminares del tálamo y varias regiones corticales, incluyendo la corteza frontal, la corteza infero-temporal y la corteza parietal posterior y forman varios bucles ganglionares cortico –basales importantes para la función cognitiva, como la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria de trabajo (líneas azules). La formación del hipocampo (que no aparece en la figura) forma un circuito con estructuras neocorticales y subcorticales con diversas funciones críticas para la cognición, que incluyen la formación, el mantenimiento y la recuperación de la memoria como elementos claves. Aunque las flechas muestran una dirección, las conexiones pueden ser en ambas direcciones e incluso cíclica. CTAI: Corteza temporal antero-inferior, COF: Corteza orbitofrontal, CPP: Corteza parietal posterior, CPFDL: Corteza prefrontal dorsolateral, SB: Sustancia blanca, SG: Sustancia gris (adaptado de De Luca et al., 2015).

II.9.2. Características clínicas del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple

El término deterioro cognitivo subcortical implica una desconexión entre las estructuras corticales y subcorticales, que no existe realmente en la EM. Además, existe una amplia variabilidad en la presentación clínica de deterioro cognitivo en la EM y esta presentación no siempre encaja en el concepto del deterioro cognitivo subcortical. Como hemos comentado previamente, el deterioro cognitivo en la EM se presenta con mayor frecuencia como alteración de la velocidad de procesamiento de la información, así como alteración de la memoria inmediata y retardada (Benedict et al., 2002, Benedict et al., 2006, Rao et al., 1991a). También pueden alterarse la fluidez verbal y la función ejecutiva (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). En definitiva, y de manera sintética, puede decirse que el deterioro cognitivo en la EM se caracteriza por la afectación de múltiples dominios, pero que es especialmente relevante a nivel del procesamiento de la información, la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria a largo plazo, y las habilidades visuoperceptivas. Por el contrario, las funciones de atención básica, así como las habilidades verbales esenciales (denominación y comprensión) no suelen verse afectadas, como tampoco suele estarlo el nivel de inteligencia, entendida ésta como una medida global de la capacidad de entendimiento, razonamiento y pensamiento abstracto del sujeto.

Aunque la duración de la enfermedad y la discapacidad física no predicen la presencia de deterioro cognitivo, sí parece existir una relación con el tipo y tiempo de la enfermedad, incluso desde el diagnóstico (Achiron et al., 2013, Amato et al., 2006a). En un estudio reciente, el 80% de pacientes que cumplían criterios de McDonald de 2005 (Polman et al., 2005) de SNA presentaban deterioro en, al menos, un dominio cognitivo, mientras que el 57% presentaban afectación en dos o más pruebas (Feuillet et al., 2007). Estos hallazgos se han repetido en otros estudios, con datos de alteración cognitiva similar en pacientes con SNA y en pacientes con diagnóstico reciente (2-3 años) de EMRR (Glanz et al., 2007, Reuter et al., 2011), e incluso en los pacientes diagnosticados de RIS (Granberg et al., 2013). En un estudio transversal con una muestra amplia que dividía cohortes de sujetos cada 5 años por año de diagnóstico, se

encontró un déficit en todos los dominios cognitivos después del quinto año (Achiron et al., 2013), de intensidad leve en un 20,9% de los pacientes y de intensidad moderada hasta en un 6% (definidos como puntuación global en los test realizados por debajo de una o dos desviaciones estándar, respectivamente). El deterioro cognitivo es más frecuente y más grave en los tipos progresivos de EM que en las formas remitentes-recurrentes (Achiron et al., 2013, Achiron et al., 2005, Rao et al., 1991a).

Al comparar EMPP y EMSP, los resultados han sido variables. En un trabajo se encontró una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en EMSP que en EMPP (57% vs. 7%). No obstante, este fue un estudio con un tamaño muestral pequeño (Comi et al., 1995) en el que los pacientes con EMSP presentaban afectación más grave que los casos con EMPP (Huijbregts et al., 2004). En otros estudios el grado de deterioro cognitivo ha sido similar en la EMSP y en la EMPP (Drew et al., 2008, Foong et al., 2000).

Todos los estudios apoyan el concepto de que el deterioro cognitivo en la EM es progresivo, con poca evidencia de mejoría. En un trabajo se evaluaron 44 sujetos con EM en todas sus variantes cada tres meses durante un período de dos años (Duque et al., 2008). Al inicio del estudio 31% presentaban deterioro, y a los dos años el porcentaje aumentó a 41%, siendo la afectación más prominente una disminución en la memoria verbal y en la velocidad de procesamiento. En un estudio a largo plazo (Amato et al., 2001) se llevó a cabo un seguimiento de 45 sujetos con EM durante más de 10 años, desde el principio de la enfermedad. Al inicio del estudio, el 74% tenían un rendimiento cognitivo normal, pero este porcentaje se redujo a 51% a los 4 años y 44% a los 10 años. Ninguna característica resultó ser predictiva de empeoramiento de la función cognitiva, salvo la presencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio. Aunque se sabe que el deterioro cognitivo progresa de una forma insidiosa, se ha demostrado que la aparición de lesiones inflamatorias agudas o de brotes puede acelerar el curso de la alteración de la función cognitiva (Morrow et al., 2010, Benedict et al., 2014).

II.9.3. Deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple y nuevas técnicas de neuroimagen

En las últimas décadas se han desarrollado diferentes técnicas de RM no convencionales que, aunque a día de hoy sólo se utilizan a nivel experimental, nos han aportado un mayor conocimiento de la EM. Así, los métodos de segmentación identifican un patrón de atrofia cerebral regional, con diferentes tasas de afectación de la SG y de la SB. Al respecto hay trabajos que muestran una atrofia cerebral importante tanto de la SG como de la SB, que ocurre de forma temprana en el curso clínico de la enfermedad (Chard et al., 2002), o bien una atrofia progresiva de la SG en las primeras fases de brotes moderadamente relacionada con la acumulación de las lesiones (Dalton et al., 2004). Otros trabajos han detectado esta atrofia de SG y de SB en las diferentes formas clínicas, así como una correlación entre el grado de atrofia de la SG y la discapacidad o el trastorno cognitivo (Riccitelli et al., 2011, Sanfilippo et al., 2005, Tedeschi et al., 2005). Como otras medidas de neurodegeneración, se han descrito las lesiones intracorticales (Filippi and Rocca, 2010), más frecuentes en las formas más evolucionadas de la EM. Las técnicas de transferencia de magnetización ayudan en la obtención de medidas más globales de afectación de la SB o SG de apariencia normal. La espectroscopia permite analizar la presencia de diferentes metabolitos, como el N-acetil-D-aspartato, el glutamato y el sodio, y puede aportar información sobre los procesos neurodegenerativos. Los estudios de tractografía describen los tractos dañados y su correlación con trastornos cognitivos o la discapacidad. La técnica de *ultrasmall superparamagnetic iron oxide* (USPIO) permite estudiar el depósito de hierro y correlacionarlo con medidas de discapacidad. En los últimos años está surgiendo un creciente interés en la utilidad de la PET (*Positron Emission Tomography*) en el campo de la EM puesto que, mediante diferentes medidas del metabolismo cerebral, podría servir como un buen indicador tanto de la desmielinización y remielinización (Matias-Guiu et al., 2016) como de la disfunción o pérdida axonal en las lesiones de EM, la SBAN y la SG de apariencia normal (Langdon, 2011). Otras técnicas, como la RM de perfusión o la RM funcional, pueden ayudar a monitorizar determinados tratamientos, como la neurorrehabilitación (Fernandez et al., 2013).

II.9.4. Diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple

Una cuestión adicional, pero esencial en la evaluación cognitiva de los pacientes con EM, es la propia definición de lo que se entiende por “deterioro cognitivo”. Existe una notable disparidad de criterios con respecto a las distintas categorías diagnósticas empleadas, de manera que no existe uniformidad en la determinación de los niveles a partir de los cuales se considera que un dominio cognitivo está afectado, o de la cantidad de dominios que han de estarlo para establecer un diagnóstico de deterioro cognitivo. En los últimos años existe la tendencia a un acuerdo psicométrico por el que la afectación de un dominio cognitivo se define como la obtención de un resultado entre 1 y 2 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor poblacional normal, estableciéndose generalmente un diagnóstico de deterioro cognitivo a partir de la afectación de dos dominios cognitivos.

No existen unos criterios clínicos específicos para el diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a la EM, por lo que en la práctica clínica diaria se tienden a aplicar los criterios de deterioro cognitivo leve establecidos para las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer (Albert et al., 2011) que se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (tomado de Albert 2011).

Deterioro cognitivo leve: criterios clínicos y cognitivos
<ul style="list-style-type: none">· Preocupación cognitiva que refleja un cambio en la cognición informado por paciente, informador o clínico (es decir, evidencia histórica del declive observado en el tiempo).· Deterioro en, al menos, una de las áreas de conocimiento (memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje o habilidades visuoespaciales) para lo que corresponde a su edad y nivel educacional.· Preservación de la independencia en las capacidades funcionales.· No demencia.

Curiosamente, el trastorno cognitivo informado por el paciente no es un marcador sensible para el déficit real. En la actualidad, el diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la EM se realiza mediante un extenso estudio neuropsicológico individualizado en función de los déficits cognitivos encontrados en las diferentes baterías neuropsicológicas validadas. En la tabla 3 se recogen las principales baterías neuropsicológicas empleadas en el diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la EM.

Tabla 3. Principales baterías neuropsicológicas diagnósticas y de cribado en EM.

Baterías empleadas en diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a EM		
Batería neuropsicológica	Pruebas psicométricas	Dominios evaluados
BRB-N (Rao, 1991)	PASAT, SDMT, SRT, 10/36 SPART y WLT	Procesamiento de la información, memoria episódica verbal y visual, fluidez verbal.
MACFIMS (Benedict, 2002)	PASAT, SDMT, CVLT-II, BVMT-R, WLT, JLO y D-KEFS	Procesamiento de la información, memoria episódica verbal y visual, fluidez verbal, procesamiento visuoespacial, función ejecutiva.
BNB (Duque, 2012)	PASAT, SDMT, Test de evocación categorial, Test de memoria verbal	Procesamiento de la información, memoria episódica verbal y visual, fluidez verbal.
Baterías de cribado de deterioro cognitivo asociado a EM		
Batería neuropsicológica	Pruebas psicométricas	Dominios evaluados
MSNQ (Benedict, 2007)	Cuestionario autoadministrado	Funcionamiento cognitivo aplicado a las actividades cotidianas.
BICAMS (Benedict, 2012)	SDMT, CVLT-II, BVMT-R	Procesamiento de la información, memoria episódica verbal y visual.

EM: Esclerosis múltiple, BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test*, PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*, SDMT: *Symbol Digit Modality Test*, SRT: *Selective Reminding Test*, 10/36 SPART: *Spatial Recall Test*, WLT: *Word List Generation Test*, MACFIMS: *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*, CVLT-II: *California Verbal Learning Test-second edition*, BVMT-R: *Brief VisuoSpatial Memory Test Revised*, JLO: *Judgment of Line Orientation*, D-KEFS: *Delis-Kaplan Executive Function System*, BNB: *Batería Neuropsicológica Breve*, MSNQ: *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire*, BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*.

a) Baterías neuropsicológicas diagnósticas de deterioro cognitivo

La *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRB-N) (Rao et al., 1993) es una batería que examina varias funciones cognitivas y se ha convertido en el instrumento más empleado para el examen neuropsicológico de los pacientes con EM en Estados Unidos. Se administra en un tiempo que oscila entre los 20 y los 30 minutos, dependiendo de la velocidad con la que el paciente procesa la información.

Esta batería explora cinco dominios cognitivos: velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (*Paced Auditory Serial Addition Test* [PASAT] y *Symbol Digit Modality Test* [SDMT]), memoria episódica verbal y visual (*Selective Reminding Test* [SRT] de Buschke y 10/36 *Spatial Recall Test* [SPART]), y lenguaje expresivo a través de la fluidez verbal (*Word List Generation Test* [WLT]). A cambio, deja sin evaluar la capacidad visuoespacial y la función ejecutiva. Se considera que el paciente tiene disfunción cognitiva cuando existe afectación en dos dominios del test por debajo de 1,5 DE. La BRN-B ha demostrado una sensibilidad del 71% y una especificidad del 94% en la discriminación de pacientes con deterioro cognitivo frente a pacientes con EM cognitivamente intactos (Bever et al., 1995). Actualmente existe traducción a lengua castellana de dos formas de la BRB-N, así como datos normativos para población española (Achiron et al., 2005). Aunque la batería da una buena aproximación del estado neuropsicológico del paciente, tiene ciertos inconvenientes como herramienta de examen neuropsicológico en la EM, fundamentalmente el tiempo requerido para la exploración y la necesidad de material específico. Además, requiere una formación extensa en neuropsicología para interpretar los resultados.

En el 2002, un panel de neuropsicólogos y psicólogos clínicos con experiencia en el campo del deterioro cognitivo asociado a la EM desarrollaron una batería para el examen neuropsicológico de pacientes con EM con sospecha de deterioro cognitivo (Benedict et al., 2002) a la que dieron el nombre de *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS). Este instrumento emplea pruebas de memoria episódica distintas a las del BRB-N (*California Verbal Learning Test-second edition* [CVLT-II] y *Brief VisuoSpatial Memory Test Revised* [BVM-T-R]), y añade la evaluación de dos dominios más: el procesamiento espacial (*Judgment of Line Orientation* [JLO] de Benton) y el funcionamiento ejecutivo (*Delis-Kaplan Executive Function System* [D-KEFS]). En la muestra de normalización mostró una elevada capacidad para la detección de deterioro cognitivo en pacientes con EM (de un 50-55% para el CVLT-II y para el SDMT), aportando además una mayor definición del perfil cognitivo característico de esta población, con un incremento en el tiempo de administración hasta 1,5-2 horas. También se recomienda valoración de la capacidad cognitiva premórbida, de la fatiga y de las alteraciones de ánimo (especialmente

depresión), ya que estos factores podrían interferir en el desarrollo de las medidas objetivas. Se definió una afectación en un test cuando puntuaba por debajo de 1,5 DE de la media, y deterioro cognitivo cuando había afectación en dos dominios de la batería MACFIMS.

Se ha comprobado que la BRB-N y el MACFIMS tienen similar validez discriminativa para diferenciar pacientes con EM de los controles, ambos con una buena tasa predictiva: 79% para la BRB-N y 83 % para el MACFIMS (Strober et al., 2014, Strober et al., 2012).

Otra aproximación psicométrica es la ofrecida por la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), desarrollada por un grupo de trabajo norteamericano y utilizada ampliamente tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación. Se trata de una herramienta cuantitativa multidimensional que evalúa aspectos cognitivos y motores de la EM, y que incluye el PASAT en su modalidad de 3 segundos (algunos autores recomiendan administrar también la versión de 2 segundos para completar la información sobre la velocidad de procesamiento), el *Timed-25 Foot Walk* y el *9-Hole Peg Test* (Cutter et al., 1999).

La Batería Neuropsicológica Breve (BNB) (Duque et al., 2012) es una versión reducida y validada de la BRB-N, que requiere una menor cantidad de tiempo y que puede ser aplicada por cualquier profesional sanitario con una formación adecuada. Consta de una prueba para la evaluación de la memoria declarativa episódica, tomando 12 ítems del test de los siete minutos (del Ser et al., 2006, Meulen et al., 2004), el SDMT, una prueba de evocación categorial y el PASAT, administrado de manera diferente. Ha demostrado una muy buena correlación con la puntuación total de la BRB-N ($r=0,78$). La duración media para completar la BNB es de 18,5 +/- 5,2 minutos (Duque et al., 2012).

El método más sensible para el diagnóstico del deterioro cognitivo se basa en la aplicación de estas baterías neuropsicológicas, pero estas pruebas, en general, son complejas, consumen mucho tiempo, son caras y muchas de ellas deben administrarse por especialistas capacitados. Todas estas circunstancias impiden su uso rutinario en la

práctica clínica. En este contexto surge la necesidad de test de cribado que permitan detectar en unos minutos, y con una medida objetiva, a aquellos pacientes que puedan padecer un deterioro cognitivo y que requieran derivación para valoración especializada.

b) Pruebas de cribado de deterioro cognitivo en esclerosis múltiple

Un test breve o de cribado ideal debería cumplir los siguientes requisitos: a) ser rápido y fácil de administrar para tener buena aceptación por los profesionales; b) ser bien tolerado y aceptado por los pacientes; c) ser sencillo de puntuar, y d) ser independiente del lenguaje, cultura o nivel educativo (Villarejo and Puertas-Martin, 2011). Dentro de estas pruebas, muchos instrumentos de evaluación utilizados en otras indicaciones, como el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y variantes, son insensibles a la alteración cognitiva relacionada con la EM, o no se han validado adecuadamente en esta población (Beatty and Goodkin, 1990).

Varios estudios apoyan la validez y capacidad discriminativa del SDMT (*Symbol Digit Modality Test*) (Parmenter et al., 2007), una de las dos medidas de velocidad de procesamiento que incluyen tanto el BRB-N de Rao como la batería MACFIMS (Benedict et al., 2006, Drake et al., 2010, Morrow et al., 2010b, Portaccio et al., 2010, Strober et al., 2014, Zakzanis, 2000). Ya que con un solo test se podría perder mucha información, se ha propuesto una batería breve que se puede completar en 15 minutos, la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BiCAMS) (Benedict et al., 2012, Dusankova et al., 2012, Langdon et al., 2012). En 2009 se propuso una reducción de la escala BRB-N que demostró una sensibilidad del 94% y una especificidad del 86%, que se han mantenido en niveles similares en estudios posteriores (Portaccio et al., 2009, Hansen et al., 2015).

Por último, el *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* (MSNQ) es una herramienta de cribado autoadministrada por el paciente o por un informador fiable, con la facilidad de manejo que esto comporta. Existe una versión disponible en español, validada en Argentina, que aporta unos valores de sensibilidad y especificidad del 91% y el 80%, respectivamente (Vanotti et al., 2009, Benedict et al., 2003). Consta

de 15 puntos que exploran los déficits en la velocidad de procesamiento, atención, memoria, función ejecutiva y comportamiento. Su principal limitación es que las puntuaciones se ven influidas por el estado de depresión y ansiedad que presenta el paciente, lo que puede interferir en la detección del deterioro cognitivo (Akbar et al., 2011).

II.9.5. Tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple

Es importante la identificación del deterioro cognitivo desde las fases más tempranas para un inicio precoz del tratamiento. En realidad, no disponemos de un tratamiento farmacológico que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la EM (He et al., 2011). Las estrategias farmacológicas para mejorar el rendimiento cognitivo se han basado, por un lado, en el efecto de los fármacos inmunomoduladores o modificadores del curso de la enfermedad y, por otro, en la utilización de fármacos con un efecto estimulante específico para con la función cognitiva.

Los estudios llevados a cabo con inmunomoduladores no siempre han incluido variables cognitivas en su diseño y, cuando así ha sido, éstas han ocupado siempre un lugar secundario dentro de los objetivos previstos. Algunos estudios controlados, en formas recurrentes-remitentes de la enfermedad, han mostrado efectos beneficiosos de las dos modalidades de interferón β (IFN- β -1a y 1b) en dominios como la velocidad de procesamiento, el aprendizaje y la memoria, tanto verbal como visual (Huijbregts et al., 2004). El tratamiento con fingolimod parece que podría disminuir la progresión de la atrofia cerebral (Barkhof et al., 2014) y así producir un enlentecimiento en el deterioro cognitivo. Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que el natalizumab es eficaz para reducir el deterioro cognitivo en pacientes con EM tratados durante tres años, disminuyendo tanto el número total de pruebas alteradas como las puntuaciones de las pruebas individuales de atención, memoria y funciones ejecutivas (Mattioli et al., 2015).

En los últimos años, varios grupos de investigadores han probado varias terapias dirigidas específicamente a mejorar la cognición en la EM. Estas terapias han incluido los suplementos dietéticos, tales como *gingko biloba* (Lovera et al., 2007), y los fármacos utilizados en el tratamiento de disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, como los inhibidores de la colinesterasa clorhidrato de donepezilo y rivastigmina, que inicialmente mostraron resultados mixtos y que posteriormente se han mostrado ineficaces (Krupp et al., 2011), al igual que el tratamiento con memantina (Lovera et al., 2010).

No obstante, el campo de la estimulación cognitiva está empezando a desarrollarse en la EM. Los paradigmas de estimulación se basan en estrategias tanto de recuperación como de compensación, lo cual viene fundamentado por la plasticidad intrínseca del tejido neuronal. A pesar de la disparidad de enfoques terapéuticos, los resultados obtenidos hasta la fecha avalan ya su utilidad en el tratamiento integral de la EM (O'Brien et al., 2008). El desarrollo de talleres específicos de estimulación cognitiva, basados en técnicas tanto contrastadas como experimentales, debería complementar el dispositivo asistencial con que habitualmente se cuenta en las unidades de EM.

Debido al auge de las nuevas tecnologías y a la familiarización con el uso del ordenador, en las últimas décadas se vienen desarrollando diversas iniciativas de estimulación cognitiva por medio de programas específicamente diseñados para ello, bien en un entorno clínico de intervención, bien directamente a través de internet. Este es el caso de la herramienta *Neuropsychonline* (www.neuropsychonline.com), desarrollada en Norteamérica aunque con *software* disponible en castellano, o de *CogniFit* (www.esclerosismultiple.es), implantada en nuestro medio y de acceso libre, que permiten entrenar desde el propio domicilio numerosas habilidades cognitivas: sistemas atencionales, velocidad de procesamiento y latencia de respuesta, memoria episódica a corto y a largo plazo, memoria contextual, capacidad de planificación, control inhibitorio, adaptación al entorno y resolución de problemas, percepción visual y coordinación visuomotora (Stuifbergen et al., 2011). De la misma manera, un grupo de científicos españoles está desarrollando con buenos resultados el programa *MS Line!* (Gich et al., 2015, Gich et al., 2014).

Por todo lo expuesto, la detección del deterioro cognitivo asociado a la EM habrá de constituir, en un futuro inmediato, un elemento añadido dentro de la monitorización del curso de la enfermedad y de la respuesta a los tratamientos. Se requiere la puesta en marcha de estrategias globales de diagnóstico e intervención en esta materia.

II.10. EVALUACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA Test) es un test de cribado de deterioro cognitivo con un tiempo de aplicación de menos de 10 minutos y un máximo de 30 puntos. Fue creada originalmente para la detección de pacientes con deterioro cognitivo leve en la población general y resulta fácilmente interpretable por los profesionales sanitarios.

Consta de seis preguntas de orientación y cinco palabras para las tareas de memoria; un dibujo de un reloj y la copia de un cubo para la exploración de la función visuoespacial; secuenciación numérica directa e inversa, prueba de concentración y de resta de 7 en 7 para la atención/concentración; denominación y repetición para el lenguaje y, finalmente, una versión corta del *Trail Making B Test*, pruebas de fluencia fonémica y tareas de abstracción verbal para evaluar funciones ejecutivas. Se considera que el paciente presenta deterioro cognitivo si obtiene una puntuación menor de 26 puntos, y se otorgan puntos adicionales en función del nivel educativo del paciente. Este test se ha validado en múltiples idiomas y se puede acceder libremente a la escala y las instrucciones en su página web <http://www.mocatest.org/>.

El MoCA Test ha demostrado buena especificidad y sensibilidad en otras enfermedades. Así, en el deterioro cognitivo leve ha demostrado una sensibilidad del 90% con una especificidad del 100% (Nasreddine et al., 2005) y en la demencia tipo Alzheimer una sensibilidad del 94%, aunque con una baja especificidad (60%). También en el deterioro cognitivo vascular (Godefroy et al., 2011) ha demostrado una buena sensibilidad (94%), con moderada especificidad (42%), mientras que en el deterioro cognitivo asociado a la apnea obstructiva del sueño (Chen et al., 2015) su sensibilidad y especificidad son moderadas (54 y 70%, respectivamente).

El MoCA Test es una herramienta de uso muy extendido para la valoración de pacientes que presentan deterioro cognitivo con alteración disejecutiva, como los pacientes con enfermedad de Parkinson (Chou et al., 2010, Dalrymple-Alford et al., 2010, Damian et al., 2011, Gill et al., 2008, Hoops et al., 2009, Nazem et al., 2009, Zadikoff et al., 2008). En el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson el MoCA Test ha demostrado una buena especificidad (entre 82% y 90%) y sensibilidad (75%).

En este trabajo nos proponemos analizar la validez y fiabilidad del MoCA como test de cribado para la detección de deterioro cognitivo en la EM.

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El deterioro cognitivo puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple (EM), y este impacto podría ser incluso más importante que el asociado con el deterioro físico (Rao et al., 1991b). Además, como resultado del deterioro cognitivo, la dificultad para mantener un trabajo puede afectar las perspectivas profesionales del paciente, llevándole a pasar dificultades económicas considerables en muchos casos (Johnson et al., 2004).

El deterioro cognitivo no es un síntoma universal en la EM y, por lo tanto, no es rentable someter a todos los pacientes a evaluaciones de carácter exhaustivo (Barroso et al., 2000, Arnett and Forn, 2007, Benedict et al., 2002, Benedict et al., 2012, Rao et al., 1993).

Puede ser complicado detectar el deterioro cognitivo en una consulta neurológica, que generalmente cuenta con un tiempo limitado. Además, la evaluación del deterioro cognitivo requiere generalmente de herramientas de precisión manejadas por personal altamente cualificado. Los procedimientos de evaluación breve (cribado) pueden constituir un método sencillo y eficaz no sólo para detectar déficits neuropsicológicos tempranos, sino también para controlar la evolución de estos déficits y los efectos de los tratamientos.

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA Test) es un test de cribado con un tiempo de aplicación de menos de 10 minutos y fácilmente interpretable, que ha mostrado buena especificidad y sensibilidad en otras enfermedades que cursan con deterioro cognitivo con alteración disejecutiva, como la enfermedad de Parkinson (Chou et al., 2010, Dalrymple-Alford et al., 2010, Gill et al., 2008, Hoops et al., 2009). Este test podría tener también validez como herramienta de cribado del deterioro cognitivo asociado a la EM (Dagenais et al., 2013).

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV.1. HIPÓTESIS

1. La escala cognitiva de Montreal (MoCA Test) puede ser una herramienta de cribado válida y fiable para la detección del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple (EM).
2. El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes con EM.
3. En los pacientes con EM, el nivel educativo interfiere en la ejecución de las pruebas cognitivas.
4. La prevalencia de deterioro cognitivo es más elevada en los pacientes con mayor grado de discapacidad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad, y varía en función del tipo de EM.
5. La depresión, la ansiedad y la fatiga interfieren en el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM.
6. Los pacientes diagnosticados de EM que presentan deterioro cognitivo tienen peor calidad de vida que los pacientes sin deterioro cognitivo.
7. La percepción del propio paciente de su rendimiento cognitivo es diferente del que se detecta en las pruebas diagnósticas, y está influenciada por los niveles de depresión y ansiedad, y por el grado de fatiga.

IV.2. OBJETIVOS

IV.2.1. Objetivo principal

1. Evaluar la validez diagnóstica y la fiabilidad del MoCA test como herramienta de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de EM frente a la Batería Neuropsicológica Breve (BNB).

IV.2.2. Objetivos secundarios

1. Determinar la frecuencia de deterioro cognitivo en una muestra de pacientes diagnosticados de EM.
2. Analizar la influencia de factores sociodemográficos (edad, sexo, nivel educativo) y clínicos (tipo de enfermedad, tiempo de evolución, grado de discapacidad) sobre la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM.
3. Evaluar la relación entre el rendimiento cognitivo de los pacientes y los niveles de depresión, el estado de ansiedad, el grado de fatiga y la calidad de vida.
4. Analizar la relación entre la percepción del propio paciente de su rendimiento cognitivo y el diagnóstico real de deterioro cognitivo, así como la influencia de la depresión, la ansiedad y la fatiga sobre las quejas cognitivas.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y transversal, diseñado para la validación de la escala cognitiva de Montreal (MoCA Test) como herramienta de cribado del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple (EM). Como escala de referencia (*gold standard*) se ha utilizado la Batería Neuropsicológica Breve (BNB), que es una batería diagnóstica validada en la población española, y que puede ser interpretada por un neurólogo clínico sin formación específica en neuropsicología (Duque et al., 2012). En el diseño de este estudio se han seguido las normas *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD) (Bossuyt et al., 2003, Bossuyt et al., 2015) para la evaluación de nuevas pruebas diagnósticas y se ha tratado de minimizar los sesgos mediante el empleo del instrumento QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (Whiting et al., 2011) y <http://www.bris.ac.uk/quadas>).

V.2. CONTEXTO

La validación de esta escala se llevó a cabo en el Hospital Universitario Infanta Leonor, situado en Madrid, centro inaugurado en febrero de 2008. Se trata de un hospital de segundo nivel, que tiene como hospital de referencia el Hospital Universitario Gregorio Marañón. El Servicio de Neurología está integrado por un total de 11 neurólogos y existe una consulta especializada en Enfermedades Desmielinizantes que cuenta con un neurólogo y una enfermera.

El Hospital Infanta Leonor cubre la asistencia especializada de la población madrileña perteneciente a los distritos de Villa de Vallecas y Puente de Vallecas. Esto supone un total de 325.205 habitantes. De esta población, los pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante llegan al Servicio de Neurología a través de las siguientes vías:

- En primer lugar, pacientes que presentan un primer evento desmielinizante agudo, que acuden al Servicio de Urgencias e ingresan a cargo de Neurología, y

que posteriormente se remiten a la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes. En nuestro hospital este es el mecanismo principal.

- En segundo lugar, pacientes que, por cambio de domicilio, precisan de cambio de hospital. En este caso, los pacientes son remitidos inicialmente a una consulta de Neurología General, desde donde se derivan a la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes.
- Por último, pacientes que son remitidos desde los centros de atención primaria a las consultas de Neurología General y que, tras el diagnóstico de EM en consultas externas, acaban siendo derivados a la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes.

No obstante, muchos pacientes del área que habían sido diagnosticados de EM y atendidos en el Hospital Gregorio Marañón antes de la apertura de este centro continúan allí su seguimiento.

V.3. PACIENTES

Durante el periodo comprendido entre octubre de 2015 y abril de 2016, se reclutaron 52 pacientes con diagnóstico de síndrome neurológico aislado (SNA) o EM que habían sido atendidos de manera consecutiva en la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Infanta Leonor y que accedieron a participar en el estudio. Todos ellos firmaron el consentimiento informado (Anexo 1) tras leer la hoja de información para el paciente (Anexo 2). La participación no fue remunerada en ningún caso.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad entre 18 y 75 años, ambas incluidas.
- Diagnóstico de SNA o EM, según los criterios de McDonald de 2010 (Polman et al., 2011).

- Seguimiento regular en consulta externa.
- Situación médica estable durante los tres meses consecutivos antes de la inclusión en el estudio.
- Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para realizar las evaluaciones y acudir a la/s entrevista/s.
- Voluntad por parte de los pacientes para someterse a pruebas clínicas y exploraciones neuropsicológicas.
- Firma del consentimiento informado.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Edad menor de 18 y mayor de 75 años.
- Presencia de brote o exacerbación de la EM y/o tratamiento con corticoides durante el mes previo a la participación en el estudio.
- Afectación auditiva, visual o motora que pudiera suponer un impedimento para la evaluación neuropsicológica.
- Enfermedad sistémica grave intercurrente, o bien crónica, que pudiera tener impacto en las capacidades mentales.
- Enfermedad neurológica distinta de la EM que pudiera alterar la cognición (patología vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, epilepsia, hidrocefalia, etc.).
- Enfermedad psiquiátrica grave o abuso de alcohol o drogas en los dos años previos.
- Otro idioma diferente del español como lengua nativa, que pudiera impedir la correcta comprensión de las escalas.
- No saber leer ni escribir.

- Revocación o falta de consentimiento del paciente para participar en el estudio.

V.4. VARIABLES DE EVALUACIÓN

V.4.1. Variables dependientes (de resultado)

- Presencia de deterioro cognitivo según la escala BNB (Anexo 3), tanto en forma de variable continua (puntuación total obtenida) como categórica en función de los puntos de corte establecidos (Duque et al., 2012), así como el tiempo de administración del mismo (minutos).

V.4.2. Variables independientes

- Edad (en años).
- Sexo (mujer / varón).
- Nivel de estudios (básicos / medios / superiores).
- Fecha del diagnóstico y tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años).
- Tipo de brote al diagnóstico (neuritis óptica / mielitis / troncoencefálico / hemisférico / polirrregional / otros).
- Forma clínica de EM (síndrome neurológico aislado, SNA / esclerosis múltiple Remitente Recurrente, EMRR / esclerosis múltiple secundaria progresiva, EMSP / esclerosis múltiple primaria progresiva, EMPP).
- Tasa de brotes (número brotes / años de evolución)
- Tratamiento actual (sí/no, y nombre del tratamiento) y línea de tratamiento (sin tratamiento / primera línea / segunda línea / tercera línea).

- Puntuación en la escala *Expanded Disability Status Score* (EDSS) al diagnóstico y en el momento actual (de 0 a 10), así como grado de discapacidad según la EDSS (leve / moderado / grave).
- Quejas cognitivas (sí/no) y tipo de quejas cognitivas (falta de concentración / dificultad para recordar palabras / pérdida de memoria).
- Sospecha clínica de deterioro cognitivo por parte del neurólogo (sí/no).
- Puntuación total en el MoCA Test (Anexo 4), presencia de deterioro cognitivo según el MoCA Test (sí/no) y duración del test (minutos).
- Puntuación total en el inventario de depresión de Beck-II (*Beck Depression Inventory-II*, BDI-II) (Anexo 5) y grado de depresión según esta escala (no depresión / depresión leve / depresión moderada / depresión grave).
- Puntuación total en la escala de ansiedad de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Anxiety*, HSRA) (Anexo 6) y presencia de ansiedad según esta escala (sí/no).
- Puntuación total en la escala modificada de fatiga (*Modified Fatigue Impact Scale*, MFIS) (Anexo 9) y presencia de fatiga según esta escala (sí/no).
- Puntuación total en la escala de valoración funcional de EM (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS) (Anexo 7) y en el cuestionario de calidad de vida para la EM (*Multiple Sclerosis Quality of Life-54*, MSQoL-54) (Anexo 8).

V.5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y CALENDARIO DE VISITAS

En la visita de reclutamiento se comprobó que el paciente cumplía los criterios de inclusión en el estudio, se explicó el procedimiento y se entregó la hoja de información para el paciente (Anexo 2). Tras su lectura detenida, el paciente tuvo tiempo para resolver todas sus dudas y para tomar una decisión. Finalmente, se le solicitó que firmara el consentimiento informado (Anexo 1) y se le entregaron los cuestionarios de

calidad de vida, depresión y fatiga (Anexos 5, 7, 8 y 9) para que los rellenara en su domicilio.

En un tiempo inferior a un mes, el paciente acudió a la visita basal, en la que se recogieron las escalas de calidad de vida (FAMS, MSQoL-54), depresión (BDI-II), ansiedad (HRSA) y fatiga (MFIS) debidamente cumplimentadas, se determinó si existía sospecha clínica por parte del neurólogo responsable de la consulta de enfermedades desmielinizantes y se aplicaron los test neuropsicológicos (BNB y MoCA Test) (Anexo 6) por otro neurólogo ciego a la anterior valoración. En 12 pacientes seleccionados consecutivamente, se realizó una segunda evaluación con el MoCA Test por parte de otro neurólogo del mismo servicio, de manera ciega e independiente, con objeto de valorar la fiabilidad del test interobservador. Por último, a 15 pacientes diferentes de los anteriores, seleccionados consecutivamente, se les ofreció la posibilidad de acudir a una tercera visita en un plazo comprendido entre 2 y 3 semanas para la valoración de la fiabilidad re-test del MoCA Test. Este proceso queda recogido en la figura 9.

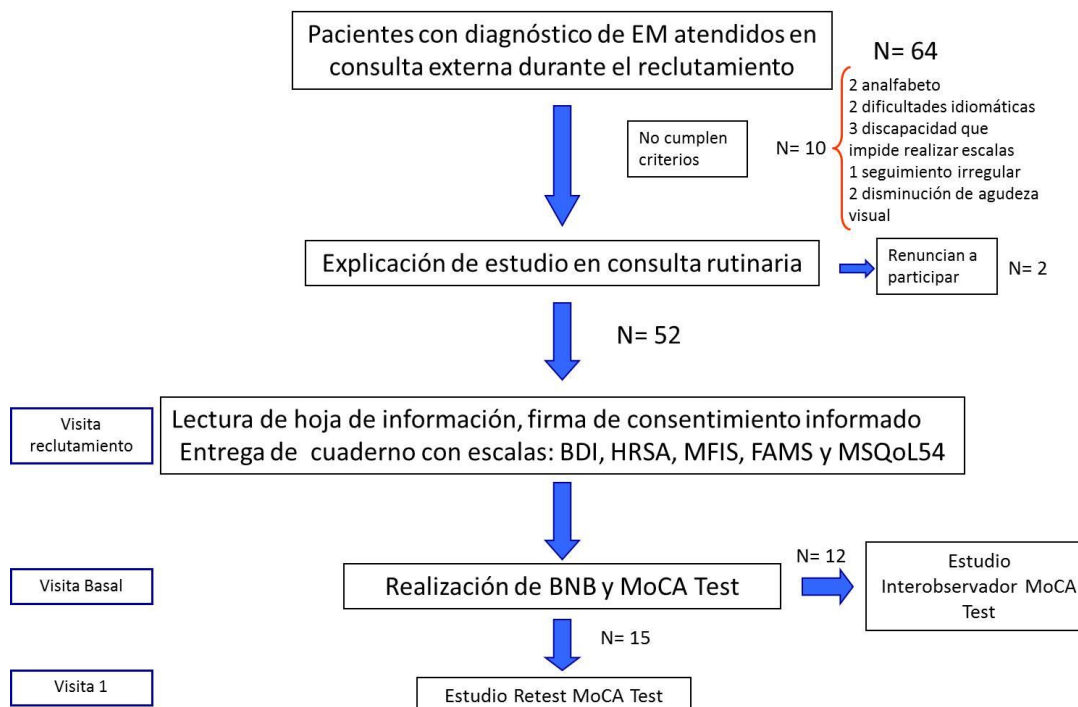


Figura 9. Protocolo del estudio y flujo de pacientes.

BDI: inventario de depresión de Beck.-II HRSA: escala de ansiedad de Hamilton. MFIS: Escala de fatiga en esclerosis múltiple. FAMS: Escala funcional de esclerosis múltiple. MSQoL54: Escala de calidad de vida en esclerosis múltiple. BNB: Batería neuropsicológica breve. MoCA test: Valoración cognitiva de Montreal.

V.6. RECOGIDA DE DATOS

V.6.1. Datos sociodemográficos y clínicos

En una tabla Excel se recogieron los datos demográficos (edad, sexo), el nivel de estudios (básicos: < 10 años de escolarización; medios: cursado bachillerato y/o formación profesional; superiores: estudios universitarios) y los datos clínicos relevantes (fecha de inicio de la enfermedad, forma clínica, tipos de brote, puntuación en la escala de discapacidad EDSS, tasa de recaídas y tratamiento), así como la presencia o ausencia de quejas cognitivas por parte del paciente y la sospecha clínica por parte del neurólogo de presencia o ausencia de deterioro cognitivo. Para este último punto nos basamos en una anamnesis detallada sobre la situación cognitiva del paciente, junto con una exploración neurológica, con objeto de identificar un posible deterioro de las funciones cognitivas con respecto a su situación previa. También se realizó una transformación a variable categórica de la discapacidad, según la puntuación en la escala EDSS (tabla 4).

Tabla 4. Grados de discapacidad según la escala de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

EDSS	Grado de discapacidad
0-3	Discapacidad leve
3,5-6	Discapacidad moderada
> 6	Discapacidad grave

V.6.2. Valoración del deterioro cognitivo

Como prueba diagnóstica se administró la BNB y como test de cribado se aplicó el MoCA Test. Se recogieron las puntuaciones obtenidas en las dos escalas, registradas de

manera cuantitativa. Cada una de estas puntuaciones se transformó en una variable dicotómica, como presencia o ausencia de deterioro cognitivo.

- Batería Neuropsicológica Breve (BNB) (Duque et al., 2012), que consta a su vez de:
 - Test de memoria verbal: evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo verbal.
 - *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT): evalúa la atención mantenida y la capacidad de concentración, además de la velocidad visuomotora.
 - Test de evocación categorial (animales, palabras que comienzan por p, palabras que no contienen la e): evalúa la fluencia verbal fonética
 - *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT): medida de la velocidad del procesamiento de la información, memoria de trabajo y atención sostenida.

La escala y los puntos de corte se han obtenido mediante correo electrónico de Pablo Duque (autor de la escala). Consideramos que el paciente tiene deterioro cognitivo si presenta una puntuación por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) en dos las cuatro escalas evaluadas (test de memoria verbal, SDMT, test de evocación categorial y PASAT) o si presenta una puntuación por debajo de 2 DE en la puntuación sumatoria final (Anexo 3).

- La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA Test), test de cribado validado en español que consta de:
 - Seis preguntas de orientación y cinco palabras para las tareas de memoria.
 - Un dibujo de un reloj y la copia de un cubo para la función visuoespacial.
 - Secuenciación numérica directa e inversa, prueba de concentración y de resta de 7 en 7 para la atención/concentración.

- Denominación y repetición para el lenguaje.
- Versión corta del *Trail Making B Test*, fluencia fonémica y tareas de abstracción verbal para evaluar funciones ejecutivas.

La puntuación máxima es de 30 (Anexo 4). Se considera alterado si la puntuación es menor de 26 puntos, y se añade un punto si el paciente tiene ≤ 12 años de estudios (Nasreddine et al., 2005). Actualmente existen tres versiones en español, y para el presente estudio se utilizó la versión 1. Está disponible en <http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Spanish.pdf>. Se ha obtenido autorización para el empleo de la misma en este estudio mediante correo electrónico.

Tanto la BNB como el MoCA Test fueron administrados por un neurólogo. Un segundo neurólogo, ciego a los resultados, participó en la realización del estudio interobservador del MoCA Test. En la visita 1, a los pacientes seleccionados para la realización del retest, únicamente se les administró el MoCA test.

De igual manera, se registró la presencia o ausencia de quejas cognitivas, que se consideró como una variable dicotómica, así como el tipo de queja clasificada como falta de concentración, dificultad para recordar palabras o pérdida de memoria.

V.6.3. Evaluación de depresión, ansiedad, fatiga y calidad de vida

Se recogieron las puntuaciones obtenidas en las escalas de depresión, ansiedad, calidad de vida y fatiga, registradas de manera cuantitativa. Además, las puntuaciones de cada una de estas escalas se transformaron en variables dicotómicas o politómicas, según los puntos de corte previamente establecidos y estandarizados. Todas estas escalas se entregaron en un cuadernillo al paciente en la visita de reclutamiento, para rellenar en domicilio, salvo la escala de ansiedad de Hamilton que se cumplimentó en la visita basal.

- Inventario de Depresión de Beck, segunda edición (*Beck Depression Inventory-II*, BDI-II) (Beck et al., 1961): Es una escala auto-cumplimentable que se utiliza ampliamente como medida de síntomas depresivos. El BDI-II se ha validado para la EM y se recomienda en esta población de pacientes (Goldman Consensus, 2005). La gama de respuestas a cada uno de los síntomas de depresión es cero a tres puntos, y un mayor resultado significa una depresión más grave (rango de 0 a 63). Se considera presencia de depresión cuando la puntuación se encuentra por encima de 13 y de depresión grave cuando la puntuación es ≥ 30 (Anexo 5).
- Escala de Hamilton para Evaluación de la Ansiedad (*Hamilton Rating Scale for Anxiety*, HSRA): Es una escala administrada por un profesional en la que el entrevistador asigna de 0 a 4 puntos a cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a:
 - Ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14)
 - Ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13).

Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad (Chou et al., 2010), y el punto de corte se sitúa en 18 puntos (Anexo 6).

- Escala Modificada de Fatiga (*Modified Fatigue Impact Scale*, MFIS): Es una escala multidimensional destinada a analizar los diferentes aspectos de la fatiga mediante la evaluación del impacto en el funcionamiento físico, cognitivo y psicosocial. La combinación de nueve puntos de la condición física (fMFIS), diez puntos para el estado cognitivo (cMFIS), y dos puntos del estado de la función psicosocial (psMFIS) da lugar a la puntuación global de la MFIS. Todos los ítems se valoran de manera que las puntuaciones más altas indican un mayor impacto de la fatiga en las actividades del paciente (no hay ítems que se valoren a la inversa). Se considera como punto de corte para determinar la presencia de fatiga una puntuación ≥ 38 (Fisk et al., 1994, Tellez et al., 2005, Flachenecker et al., 2002) (Anexo 7).

- Escala de Evaluación Funcional de la EM (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS): Es una escala autoadministrable que consta de 59 puntos que cubren movilidad, síntomas físicos, bienestar emocional (depresión), satisfacción general, fatiga, bienestar familiar/social e intereses adicionales del paciente (Cella et al., 1996, Fischer et al., 1999, Riazi et al., 2003) (Anexo 8).
- Cuestionario de Calidad de Vida para la EM (*Multiple Sclerosis Quality of Life-54*, MSQoL-54): Emplea el cuestionario SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*) como una medida central y 18 puntos específicos para EM que evalúan alteraciones en la salud, calidad de vida general, satisfacción con la función sexual y función cognitiva. El componente SF-36 de MSQoL-54 es más extendido para incluir ítems relacionados con la función vesical o intestinal (en la escala de función social), grado con el que el dolor interfiere con el disfrute de la vida (en la escala de dolor) y tranquilidad/fatiga (en la escala de energía/fatiga) (Vickrey et al., 1995, Aymerich et al., 2006). A mayor puntuación, mayor calidad de vida, con un máximo de 100 puntos, y considerando que el paciente tiene una deficiente calidad de vida por debajo de 50 puntos (Anexo 9).

V.7. TAMAÑO MUESTRAL

Según los datos disponibles, la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM varía desde un 40 a un 65% (Rao et al., 1991a, Rao et al., 1993, Amato et al., 2008). El MoCA test ha sido validado en diferentes poblaciones con deterioro cognitivo (de tipo amnésico, asociado a la enfermedad de Parkinson...), en relación con controles sanos, y ha demostrado una sensibilidad de hasta el 90% (Chou et al., 2010, Dalrymple-Alford et al., 2010, Damian et al., 2011, Gill et al., 2008, Hoops et al., 2009, Nazem et al., 2009, Zadikoff et al., 2008).

Se calculó, con el programa Granmo v7.12, el tamaño muestral necesario para encontrar una prevalencia de deterioro cognitivo por la escala BNB del 65%, con un error en la estimación del 13% y un nivel de confianza del 95%, obteniendo como resultado 52 individuos.

V.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

V.8.1 Descripción de la población

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables demográficas y clínicas, así como un análisis de fiabilidad y validez del MoCA Test para la detección de deterioro cognitivo en la EM y de la posible influencia (confusión) de otras variables externas en los resultados (edad, años de evolución de la enfermedad, ánimo, fatiga...), como detallaremos a continuación.

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y, para las cuantitativas, la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso de asimetría. La asimetría se detectó cuando la media y la mediana eran clínicamente distintas o cuando la DE fue superior a la mitad de la media y mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

V.8.2. Pruebas de fiabilidad del MoCA Test

La fiabilidad de una escala viene determinada por la estabilidad de sus mediciones cuando se repite en situaciones diferentes. El análisis de la fiabilidad es, por tanto, una medición del error que puede generar la escala si es inestable en distintas condiciones. La variabilidad de las mediciones va a estar influida por múltiples factores, incluyendo el propio instrumento, el tiempo de aplicación y la persona que hace la medición.

En nuestro estudio hemos analizado los siguientes aspectos de la fiabilidad del MoCA Test: la consistencia interna, la fiabilidad interobservador y la fiabilidad test-retest.

a) Consistencia interna

La consistencia interna de la escala es el nivel en que los diferentes ítems de la escala están relacionados entre sí. Si existe homogeneidad entre los ítems, sus puntuaciones se pueden acumular y dar una puntuación global. Para el estudio de la consistencia interna se calculó la matriz de correlaciones entre los distintos ítems de la escala. Por

otro lado, para corregir el efecto del ítem analizado sobre la puntuación total de la escala, se obtuvo el coeficiente de correlación ítem-total corregido a partir de la suma de todos los ítems salvo el ítem evaluado. Asimismo se analizó la contribución de cada ítem a la consistencia interna de la escala mediante el cálculo del coeficiente alfa de Cronbach. Hemos obtenido dicho coeficiente para el total de la escala y para los ítems que componen cada una de las subescalas. También calculamos el coeficiente alfa de Cronbach eliminando cada uno de los ítems, con el fin de valorar su efecto sobre el valor global del coeficiente de la escala.

b) Fiabilidad interobservador

La fiabilidad interobservador viene determinada por el nivel de acuerdo obtenido al ser evaluada la misma muestra por dos evaluadores distintos en condiciones similares. Para las variables categóricas se utilizó el índice Kappa. En la tabla 5 se presentan los niveles de concordancia interobservador para distintos valores Kappa, aunque, como indica Doménech (2002), estos valores son sólo una guía y no deben seguirse de manera estricta. Para las variables continuas calculamos el coeficiente de correlación intraclase (CCI) (tabla 6), así como la comparación de medias emparejadas mediante la *t* de Student para muestras relacionadas y el método de Bland y Altman. Este método se basa en calcular las diferencias y los promedios (medias) entre cada par de valores y luego construir un diagrama de dispersión representando las diferencias en el eje de ordenadas y el valor medio en el eje de abscisas. Además, se calculó la media y DE de la diferencia de las dos evaluaciones para dibujar en dicho gráfico los límites de acuerdo (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] de la variable media de las diferencias) para la variable diferencia.

Tabla 5. Grados de concordancia para el valor Kappa (Doménech, 2002).

Índice Kappa	Grado de concordancia
< 0,2	Concordancia muy débil
0,21-0,40	Concordancia débil
0,41-0,60	Concordancia moderada
0,61-0,80	Concordancia buena
0,81-1,00	Concordancia excelente

La tabla 6 muestra los niveles de concordancia test-retest para los valores del CCI (Doménech, 2002). En general, se considera aceptable un valor de kappa > 0,4 y un CCI > 0,7.

Tabla 6. Grados de concordancia del CCI (Doménech, 2002).

CCI	Grado de concordancia
< 0,2	Concordancia muy débil
0,21-0,40	Concordancia débil
0,41-0,60	Concordancia moderada
0,61-0,80	Concordancia buena
0,81-1,00	Concordancia excelente

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

c) Fiabilidad test-retest

La fiabilidad test-retest es la concordancia obtenida entre los resultados del test al ser evaluada la misma muestra por el mismo evaluador en dos situaciones distintas. En nuestro estudio hubo, en todos los casos, una diferencia de entre 10 y 14 días. Para el estudio de fiabilidad test-retest de la escala, evaluada en 15 pacientes, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, el índice kappa y el CCI, y se compararon las

medias emparejadas mediante la t de Student para muestras relacionadas y mediante la realización del gráfico de Bland y Altman.

V.8.3. Pruebas de validez del MoCA Test

La validez de un instrumento de medida es el grado en el que mide aquello que realmente pretende medir o sirve para el propósito para el que ha sido construido. La validez nos permitirá realizar la inferencia e interpretaciones correctas de las puntuaciones que se obtengan al aplicar un test y establece la relación con la variable que se trata de medir. La validez de contenido del MoCA test ya se ha evaluado en el momento de su validación (Nasreddine et al., 2005) y determina el grado en que el test presenta una muestra adecuada de los contenidos a los que se refiere, sin omisiones y sin desequilibrios de contenido, basándose en la definición precisa del dominio y en el juicio sobre el grado de suficiencia con que ese dominio se evalúa. En nuestro estudio hemos determinado la validez de constructo, tanto interna como externa, y la validez de criterio.

a) Validez de constructo

Esta propiedad correlaciona las puntuaciones obtenidas a través de escalas diferentes, es decir, valora si la escala evaluada se adecúa a las características del constructo a medir y evalúa el grado en que un instrumento refleja la teoría del fenómeno o del concepto que mide. La validez de constructo garantiza que las medidas que resultan de las respuestas del cuestionario o prueba diagnóstica pueden ser consideradas y utilizadas como medición del fenómeno que se quiere medir. Hemos estudiado la validez de constructo interna de la escala mediante la realización de un análisis factorial, donde introducimos las puntuaciones totales de cada subescala. Como requisito previo, se estudiaron las interrelaciones lineales entre las variables mediante la prueba de esfericidad de Bartlett, basada en el determinante de la matriz de correlaciones, que supone normalidad multivariable; esta prueba sirve para rechazar la hipótesis nula según la cual las variables no están correlacionadas. Además, se obtuvo

una medida de adecuación muestral mediante el índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO); los valores de este índice oscilan entre 0 y 1, siendo adecuados cuando se encuentran por encima de 0,5 y mejores cuanto más se acercan a la unidad. A continuación, se elaboró el gráfico de sedimentación con el valor propio de cada uno de los componentes. Aquellos componentes con valores propios superiores o cercanos a la unidad se estudiaron con detenimiento. Se calculó la matriz de componentes mediante rotación oblicua.

Por otro lado, si se comparan instrumentos que cuantifican el mismo constructo y los resultados entre ambas medidas presentan correlaciones significativas, se dice que “convergen”, lo cual comprueba que las escalas son conceptualmente congruentes o similares. Si, por el contrario, se comparan las puntuaciones de escalas que miden constructos diferentes y se obtienen correlaciones bajas o negativas, se dice que las escalas “divergen”, lo que confirma que miden constructos distintos; de no ser así, la escala que se está validando no sería lo suficientemente específica para medir el constructo de interés en una población dada.

El coeficiente de validez se obtiene mediante el cálculo de una correlación de Pearson, que es una medida de la relación lineal que existe entre dos variables aleatorias cuantitativas. Su interpretación más inmediata se fundamenta en el denominado coeficiente de determinación, que es simplemente el cuadrado de la correlación y que indica la proporción de varianza del criterio que podemos pronosticar con el test. Unas medidas de validez aceptables implican un coeficiente de correlación de Pearson mayor de 0,60 convergente y/o una correlación menor de 0,20 divergente.

En este estudio evaluamos la validez de constructo mediante el coeficiente de correlación de Pearson entre la puntuación obtenida en cada subescala y la puntuación total, así como el coeficiente de correlación de Pearson entre las puntuaciones obtenidas en cada subescala. Se calculó, también, el coeficiente de determinación (es decir, el cuadrado del coeficiente de correlación) entre la puntuación total del BNB y la del MoCA test.

b) Validez de criterio

Cuando los resultados de un test se comparan con un criterio, habrá resultados que queden por encima y otros que queden por debajo de dicho criterio. En el caso de que el test fuese perfectamente válido, las clasificaciones basadas en el test coincidirían con las realizadas por expertos. Ya que la validez nunca será perfecta, emplearemos un nuevo concepto, la validez de decisión, que se refiere al análisis de la convergencia entre las decisiones tomadas a partir de la prueba y las tomadas a partir del criterio. El grado de concordancia se puede estimar mediante los denominados índices de validez, que incluyen la sensibilidad, la especificidad, y diferentes valores predictivos que explicaremos a continuación.

Para el cálculo del punto de corte que mejor discrimina entre deterioro cognitivo y ausencia de deterioro cognitivo, se utilizó el diagnóstico mediante la escala BNB como *“gold standard”*. Para la variable continua “puntuación total del MoCA Test” se elaboró una curva ROC (*“Receiver Operating Characteristic”*), con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. Para obtener la curva ROC, se calcula la sensibilidad y especificidad para cada uno de los diferentes valores observados y se representan en una gráfica, con la sensibilidad en el eje de ordenadas y *“1-Especificidad”* en el eje de abscisas. El área bajo la curva ROC (AUC, *“Area Under Curve”*) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica es perfecta, mientras que a una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Como regla general, la precisión de una prueba con el baremo del área bajo la curva (AUC) es considerada baja si está entre 0,50 y 0,70; moderada si está entre 0,70 y 0,90, y alta si es superior a 0,90 (Fischer et al., 2003).

Para cada variable independiente en relación a la variable dependiente “diagnóstico de deterioro cognitivo según BNB” (sí vs. no), se calculó el AUC junto a su IC 95% y su significación estadística. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, acuerdo global, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), cocientes de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-), según se definen en la tabla 6. A posteriori, se calculó el índice

kappa para aquellos puntos de corte que maximizaron los valores de sensibilidad y especificidad, junto a sus IC 95% en función de las coordenadas de la curva ROC.

Tabla 6. Tabla de contingencia de la evaluación de una prueba diagnóstica.

Características operativas de la prueba.

Prueba de referencia				
Prueba diagnóstica		+	-	
	+	Verdaderos positivos (a)	Falsos positivos (b)	a + b
	-	Falsos negativos(c)	Verdaderos negativos (d)	c + d
		a + c	b + d	Total: a + b + c + d

a: Verdaderos positivos (VP): enfermos con la prueba positiva; b: Falsos positivos (FP): no enfermos con la prueba; positiva; c: Falsos negativos (FN): enfermos con la prueba negativa; d: Verdaderos negativos (VN): no enfermos con la prueba negativa; a + c: Casos con patrón de referencia positivo (enfermos); b + d: Casos con patrón de referencia negativo (no enfermos); a + b: Casos con la prueba diagnóstica positiva; c + d: Casos con la prueba diagnóstica negativa; Sensibilidad (S) = $a / (a + c)$; Especificidad (E) = $d / (b + d)$; Valor predictivo positivo (VPP) = $a / (a + b)$; Valor predictivo negativo (VPN) = $d / (c + d)$; Cociente de probabilidad (CP +) positivo = $S / (1 - E)$; Cociente de probabilidad negativo (CP -) = $(1 - S) / E$; Probabilidad preprueba (Ppre) = $(a + c) / (a + b + c + d)$; Odds preprueba (odds pre) = $Ppre / (1 - Ppre)$; Odds postprueba (odds post) = $CP \text{ positivo} \times \text{odds pre}$; Probabilidad postprueba (Ppost) = $\text{odds post} / (1 + \text{odds post})$

Los valores predictivos de una prueba determinada no son una característica o una propiedad intrínseca de la prueba, ya que dependen de la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia de la enfermedad en la población que está siendo evaluada (probabilidad pre-prueba). La ventaja de los cocientes CP+ y CP- frente a los valores predictivos positivo y negativo de la prueba radica en que no dependen de la proporción de enfermos en la muestra sino tan sólo de la sensibilidad y especificidad, y nos miden la probabilidad de un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Además, si se conoce o se puede hacer una estimación de la probabilidad pre-prueba de que un sujeto padezca la enfermedad (prevalencia), al realizar la prueba se podrá “corregir” ese valor de acuerdo con el resultado, de tal manera que la probabilidad aumenta o disminuye según que el resultado sea positivo o negativo mediante la utilización de, por ejemplo, el nomograma de Fagan (figura 10). Si el cociente de probabilidad (CP) o razón de

verosimilitud es igual a 1, la probabilidad del diagnóstico es la misma antes y después de aplicar la prueba. En este caso la prueba es inútil, no tiene capacidad discriminante. Cuanto más se aleje de 1 el valor del CP o razón de verosimilitud, más interés presenta la prueba, tal y como se explica en la tabla 7.

Tabla 7. Interpretación de los cocientes de probabilidad (*Evidence-based Medicine Working Group, 1994*).

Cocientes de probabilidad	Interpretación
$CP+ > 10$ ó $CP- < 0,1$	Generan cambios amplios y a menudo concluyentes desde una probabilidad pre-prueba hasta una probabilidad post-prueba
$5 < CP+ < 10$ y $0,1 < CP- < 0,2$	Generan cambios moderados desde la probabilidad pre-prueba hasta la probabilidad post-prueba
$2 < CP+ < 5$ y $0,05 < CP- < 0,2$	Generan cambios pequeños, pero en ocasiones importantes, de la probabilidad
$1 < CP+ < 2$ y $0,5 < CP- < 1$	Alteran la probabilidad en un grado insignificante y rara vez importante.

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo.

Conociendo los cocientes de probabilidad, podremos calcular fácilmente las probabilidades a posteriori: la proporción de pacientes con un resultado positivo del test que tienen la enfermedad (probabilidad post-test positiva) y la proporción de pacientes con un resultado negativo que están sanos (probabilidad post-test negativa). Se calcularon las probabilidades a posteriori (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>) mediante el nomograma de Fagan (Fagan, 1975), que, como se puede observar en la figura 10, consta de tres columnas: la primera es la probabilidad de tener la enfermedad antes de aplicar la prueba (prevalencia), la segunda es la razón de verosimilitud y la tercera la probabilidad postprueba. Con una regla se traza una línea entre la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. La prolongación de esta línea corta en la tercera columna, proporcionando la probabilidad de tener la enfermedad en función del resultado positivo o negativo de la prueba.

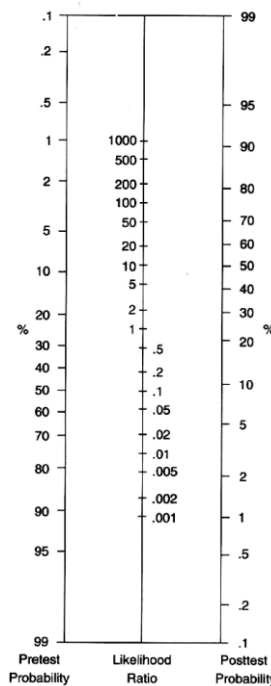


Figura 10. Nomograma de Fagan (Fagan, 1975).

Posteriormente se calculó la *odds ratio* diagnóstica (ORD), que es la razón entre la *odds* de estar enfermo si el resultado de la prueba es positivo y la *odds* de no estar enfermo si el resultado de la prueba es negativo. Los valores de la ORD varían de cero a infinito (cuanto más altos son los valores, mejor es la prueba). El valor $ORD = 1$ significa que la prueba no es discriminante; los valores mayores de 1 implican que es más probable que la prueba dé un resultado positivo en los enfermos que en los sanos. También se construyó un modelo de regresión logística para comparar la precisión diagnóstica estimada del MoCA test, la clínica y la percepción del paciente, mediante la ORD y su IC 95%.

V.8.4. Análisis de la relación entre el deterioro cognitivo y otras variables

Se estudió la relación entre el deterioro cognitivo, medido por la escala BNB, y diferentes variables clínicas y demográficas, así como las variables de calidad de vida, depresión, ansiedad o fatiga.

La comparación de las variables cuantitativas en los grupos establecidos por las variables categóricas se llevó a cabo con la *t* de Student (para dos categorías) o bien el

análisis de la varianza (ANOVA) de un factor (para más de dos categorías) con corrección de Bonferroni. La relación lineal entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizaron los correspondientes test no paramétricos (U de Mann-Whitney, o coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman) en caso de que la distribución de la variable no cumpliera el supuesto de normalidad según el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

En primer lugar, se analizó la relación de la puntuación en la escala BNB, como variable dependiente, con otras variables sociodemográficas independientes, tanto categóricas dicotómicas (sexo) o de más de dos categorías (grado de escolarización) como cuantitativas (edad al diagnóstico de la enfermedad, edad en el momento de la realización del estudio y años de escolarización). En segundo lugar, realizamos un análisis en el que la variable dependiente fue la puntuación total de la escala BNB y como variables independientes se introdujeron las variables categóricas tipo de EM, grado de discapacidad, existencia de tratamiento, línea de tratamiento y tipo de tratamiento, y la variable cuantitativa duración de la enfermedad. En tercer lugar, se analizó la relación de la fatiga, depresión y ansiedad (expresadas como puntuación total en las escalas MFIS, BDI-II y HRSA, en forma de variables continuas) y la presencia de deterioro cognitivo medida con la puntuación total (variable continua) de la escala BNB. Se calcularon las diferencias de medias y varianzas, junto a sus IC al 95%, en la puntuación total de la escala BNB. Por último, se valoró la relación del deterioro cognitivo con la calidad de vida del paciente, mediante la comparación de medias de la puntuación total en las diferentes escalas de calidad de vida (variables cuantitativas), tomando como variable dependiente la variable dicotómica de presencia o ausencia de deterioro cognitivo según la escala BNB.

Finalmente, se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar los factores asociados a la puntuación media de la escala BNB, introduciendo en el modelo aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una $p < 0,05$, primero con las variables sociodemográficas y clínicas y, en segundo lugar, con las variables psicológicas.

Para el análisis se han utilizado los programas estadísticos SPSS 20 y STATA 13.0. Se rechazaron las hipótesis nulas con $p < 0,05$.

V.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento se ha mantenido el anonimato y confidencialidad de todos los datos personales. A todos los participantes se les entregó una hoja de información y se les explicó el estudio personalmente. Se requirió la firma del consentimiento informado antes de la recogida de datos.

En ningún caso la inclusión en el estudio condicionó el manejo clínico de los pacientes, que siempre fue el recomendado por las guías de práctica clínica. No se retrasó la realización de ninguna prueba indicada por criterios clínicos ni la prescripción de ningún tratamiento que se considerara indicado en el momento del estudio. Tampoco vieron condicionado su manejo las pacientes que no accedieron a participar en el estudio.

Antes de su puesta en marcha, el diseño del estudio y la base de datos de recogida de la información fueron evaluados y aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

En los Anexos 1 y 2 se incluyen la hoja de información al paciente y el consentimiento informado.

VI. RESULTADOS

VI.1. DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el estudio se incluyeron un total de 52 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple (EM). El flujo de los pacientes y los resultados de las pruebas neuropsicológicas realizadas se detallan en la figura 11.

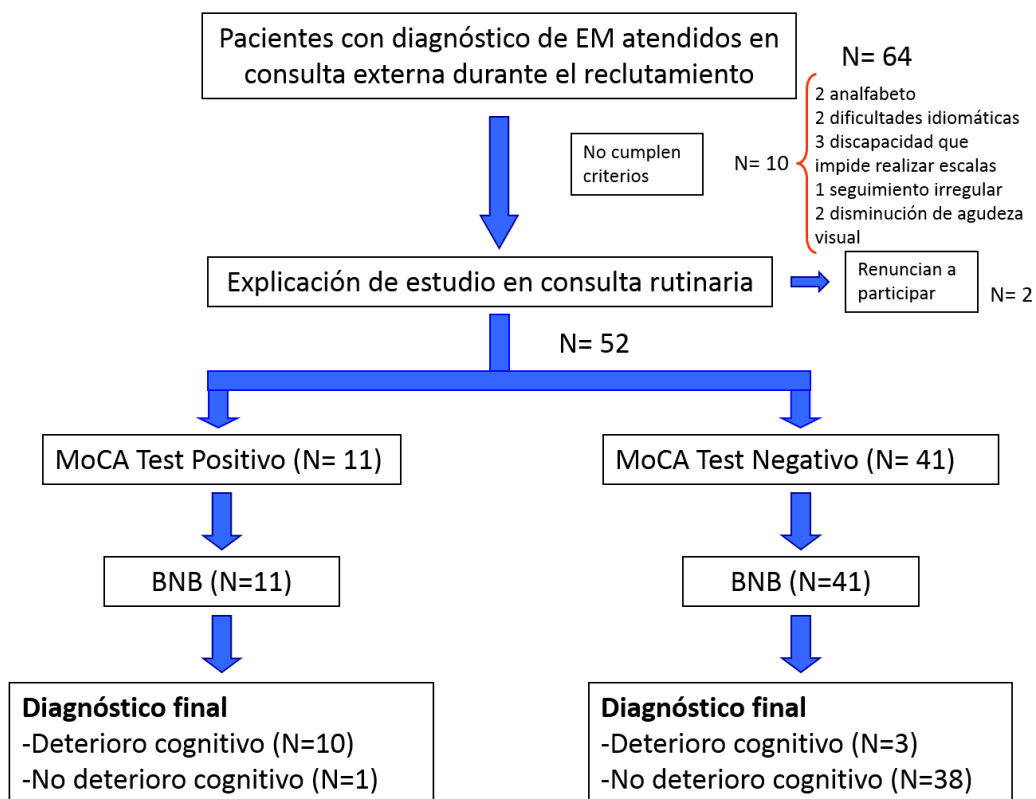


Figura 11. Flujo de pacientes y clasificación en función de los resultados de la BNB y el MoCA test.

BNB: Batería neuropsicológica breve. EM: Esclerosis múltiple. MoCA test: Valoración cognitiva de Montreal.

En el conjunto de la muestra, el 61,5% fueron mujeres y el 38,5% fueron varones (proporción 3:2). La edad media fue de 41,7 años (desviación estándar [DE] 11,5), con un rango de 21 a 73 años. El tiempo medio de escolarización era de 13,5 años (DE 3,6); el 26,9% de los pacientes habían cursado estudios básicos (hasta 10 años de

escolarización), el 46,2%, estudios medios (bachillerato o formación profesional), y el 26,9%, estudios superiores (estudios universitarios).

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 6 años (rango intercuartílico [RIC] 4-13). El tipo de EM que presentaban los pacientes se correspondía con un síndrome neurológico aislado (SNA) en un 7,8%, esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en un 80,4%, esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) en un 9,8% y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) en un 2%. La mediana de la *Expanded Disability Status Store* (EDSS) que presentaban los pacientes en el momento de su inclusión era de 1,5 (RIC 1,0-2,0), correspondiendo a una discapacidad leve ($EDSS \leq 3,5$) en un 84,3% de los pacientes y moderada (EDSS de 3,5 a 6) en un 15,5%. La manifestación inicial más frecuente fue la mielitis sensitiva (40,4%), seguida de la afectación troncoencefálica (36,5%), la neuritis óptica (13,5%), la mielitis motora (3,8%), la presentación polirregional (3,8%) y la hemisférica cerebral (1,9%).

En el momento del estudio, el 79,8% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento modificador de la enfermedad: acetato de glatirámico, el 25,0%; interferón beta 1a intramuscular, el 3,8 %; interferón beta 1a subcutáneo, el 11,5%; interferón beta 1b subcutáneo, el 13,5%; natalizumab, el 1,9%; fingolimod, el 11,5%; teriflunomida, el 5,8%, y azatioprina, el 1,9%. Además, un 32,7% de los pacientes había recibido un tratamiento previo al actual; un 15,4 % de los pacientes había recibido dos tratamientos previos y tan solo un 3,8 % había recibido tres tratamientos previos. La tasa anualizada de brotes (TAB) durante los últimos dos años era de 0,65 y la mediana del tiempo transcurrido desde el último brote era de 4,7 años (RIC 2,3-6,6).

Un 59,1 % de los pacientes de la muestra presentaban quejas cognitivas, siendo la más frecuente la falta de concentración, referida por un tercio de los pacientes.

Las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Características basales de la población de estudio (n=52).

Variables	
Edad (años), media (DE)	41,7 (11,5)
Sexo, n (%)	
Femenino	32 (61,5)
Masculino	20 (38,5)
Años de escolarización (años), media (DE)	13,5 (3,6)
Estudios, n (%)	
Básicos	14 (26,9)
Medios	24 (46,2)
Superiores	14 (26,9)
Tipo de EM, n (%)	
SNA	4 (7,7)
EMRR	42 (80,8)
EMSP	5 (9,6)
EMPP	1 (1,9)
Tiempo de evolución de la EM (años), mediana (RIC)	6 (4-13)
Tipo de brote al inicio, n (%)	
Hemisférico cerebral	1 (1,9)
Mielitis motora	2 (3,8)
Mielitis sensitiva	21 (40,4)
Neuritis óptica	7 (13,5)
Polirregional	2 (3,8)
Troncoencefálico	19 (36,5)
EDSS, mediana (RIC)	1,5 (1,0-2,0)
Leve n (%)	44 (84,6)
Moderada n (%)	8 (15,4)
Grave n (%)	0 (0,0)
Línea de tratamiento, n (%)	
Sin tratamiento	11 (21,2)
Primera línea	23 (44,2)
Segunda línea	20 (19,2)
Tercera línea	8 (15,4)
Tratamiento modificador, n (%)	41 (79,8)
Acetato de glatirámico	11 (25,0)
Azatioprina	1 (1,9)
Dimetilfumarato	2 (3,8)
Fingolimod	6 (11,5)
INF- β 1a im	2 (3,8)

INF- β 1a sc	6 (11,5)
INF- β 1b sc	7 (13,5)
Natalizumab	1 (1,9)
Teriflunomida	3 (5,8)
Tasa anual de brotes	0,65
Tiempo transcurrido desde último brote (años), mediana (RIC)	4,7 (2,3-6,6)
Queja de memoria, n (%)	
Sí	27 (59,1)
No	25 (48,1)
Tipo de queja, n (%)	
Dificultad para recordar palabras	4 (7,7)
Falta concentración	18 (34,6)
Pérdida de memoria	5 (9,6)

DE: Desviación estándar. EM: Esclerosis Múltiple. SNA: síndrome neurológico aislado. EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente. EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva. EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*. RIC: Rango intercuartílico. INF: Interferón. Im: intramuscular. Sc: subcutáneo

VI.2. ESCALAS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, FATIGA Y CALIDAD DE VIDA

La mediana de la puntuación del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) fue de 6 (RIC 3-10), con un rango de puntuaciones de 0 a 31. Un 6,3% de los pacientes presentaban depresión leve, otro 6,3% depresión moderada y un 2,1% depresión grave.

Un 33 % presentaban ansiedad según la puntuación obtenida en la escala de Hamilton para la ansiedad (HRSA), en la que se obtuvo una mediana de puntuación de 10 (RIC 4-22), con un rango de puntuaciones de 0 a 53.

En la escala de fatiga para la EM (MFIS), la mediana de la puntuación obtenida fue de 26,5 (RIC 22,0-45,5), con un rango de 0 a 84, de modo que un 26,1% de los sujetos presentaban fatiga.

En la escala funcional de la EM (FAMS) la puntuación media fue de 132 (DE 31,3), con un rango de puntuaciones de 33 a 175. Finalmente, la escala de calidad de vida de EM MSQoL54 presentaba una puntuación media de 69 (DE 21,0) en la vertiente física, con

un rango de 9,43 a 99,52, y de 73,2 (DE 23,4) en la vertiente mental, con un rango de 4,98 a 98,84.

Los resultados en las escalas de depresión, ansiedad, fatiga y calidad de vida se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados en las escalas de depresión, ansiedad, fatiga y calidad de vida.

Variable	Puntuaciones
BDI-II, mediana (RIC)	6 (3-10)
Depresión, n (%)	
Altibajos normales	41 (85,4)
Depresión leve	3 (6,3)
Depresión moderada	3 (6,3)
Depresión grave	1 (2,1)
HRSA, mediana (RIC)	10 (4-22)
Ansiedad, n (%)	
No	33 (68,8)
Sí	15 (31,3)
MFIS, mediana (RIC)	26,5 (12,0-45,5)
Fatiga, n (%)	
No	34 (73,9)
Sí	12 (26,1)
FAMS, media (DE)	132,0 (31,3)
FAMS movilidad, media (DE)	21,4 (5,7)
FAMS síntomas, media(DE)	21,2 (6,7)
FAMS Estado emocional, media (DE)	23,6 (5,2)
FAMS estado ánimo general, media (DE)	20,0 (6,7)
FAMS actividad mental/fatiga, media (DE)	23,4 (10,1)
FAMS ambiente social y familiar, media (DE)	22,3 (4,8)
MSQoL54 física, media (DE)	69,0 (21,0)
MSQoL54 mental, media (DE)	73,2 (23,4)

BDI: Inventario de Depresión de Beck. HRSA: Escala de ansiedad de Hamilton. MFIS: Escala de fatiga en esclerosis múltiple. MSQoL 54: Escala de calidad de vida de esclerosis múltiple. DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartílico.

VI.3. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO Y CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO

La puntuación media obtenida en la Batería Neuropsicológica Breve (BNB) fue de 152,75 (DE 40,13) y, en la escala cognitiva de Montreal (MoCA test), de 24,13 (DE 25,56). El tiempo medio de administración de la escala BNB fue de 18,02 (DE 2,71) minutos y el del Moca Test fue de 8 (DE 1,90) minutos.

La proporción de pacientes con puntuaciones por debajo de 2 DE en dos subescalas de la BNB, o en la puntuación total de la escala, fue de 21,2%, indicando la presencia de deterioro cognitivo. Un 16,8% adicional presentaba una puntuación por debajo de 2 DE en una única subescala, de modo que en el 38% de los pacientes se podría considerar la presencia de deterioro cognitivo con unos criterios menos restrictivos. En el MoCA Test, la proporción de pacientes que obtuvieron puntuaciones alteradas, menores de 26, fue del 25%. De otro lado, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo basado en el diagnóstico clínico del investigador, según los criterios diagnósticos de Albert (2011, tabla 2), fue del 19,2%.

Todos estos datos, así como la puntuación media obtenida en cada subescala de la BNB y del MoCA Test, quedan resumidos en la tabla 10.

Tabla 10. Descripción de puntuaciones y resultados en pruebas de deterioro cognitivo.

Variable	
Puntuación BNB, media (DE)	152,75 (40,13)
Memoria inmediata (RL)	6,57 (1,66)
Memoria inmediata (RT)	10,55(1,58)
Memoria diferida (RL)	6,53 (2,12)
Memoria diferida (RT)	10,22 (2,27)
Evocación Total	46,54 (14,78)
Evocación Animales	19,57 (6,48)
Evocación Palabras sin E	12,90 (5,98)
Evocación Palabras por P	14,98 (5,29)
SDMT	43,33 (12,48)
PASAT	44,20 (13,48)
Tiempo de administración (minutos) BNB, media (DE)	18,08 (2,71)
Puntuación MoCA Test, media (DE)	25,56 (5,21)
Visuoespacial	4,57 (0,90)
Identificación	2,94 (0,42)
Atención	5,35 (0,98)
Lenguaje	2,43 (0,85)
Abstracción	1,86 (0,40)
Memoria Diferida	3,08 (1,45)
Orientación	5,82 (0,43)
Tiempo de administración (minutos) MoCA Test	8,00 (1,90)
Deterioro Cognitivo según Neurólogo, n (%)	
No	42 (80,8)
Sí	10 (19,2)
Deterioro Cognitivo según BNB, n (%)	
No	41 (78,8)
Sí	11 (21,2)
Deterioro Cognitivo según MoCA Test, n (%)	
No	39 (75,0)
Sí	13 (25,0)

BNB: Batería Neuropsicológica Breve. MoCA Test: Escala cognitiva de Montreal. SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*. PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*. RL: Recuerdo libre; RT: Recuerdo total; DE: Desviación estándar.

VI.4. FIABILIDAD DEL MOCA TEST

VI.4.1. Consistencia interna de la escala

Para evaluar la consistencia interna de la escala MoCA Test se llevó a cabo un análisis de correlación entre las siete subescalas mediante una matriz de correlaciones (Tabla 11). El coeficiente de correlación de Pearson osciló entre un valor máximo de 0,725 (entre elementos que valoran función visuoespacial e identificación) y un mínimo de 0,072 (entre subescalas que valoran lenguaje e identificación).

Tabla 11. Correlaciones entre las subescalas del MoCA Test.

	VE	Id	At	L	Abs	RD	Or
Visuoespacial	1						
Identificación	0,725	1					
Atención	0,586	0,637	1				
Lenguaje	0,299	0,072	0,317	1			
Abstracción	0,442	0,664	0,637	0,118	1		
Recuerdo diferido	0,286	0,302	0,332	0,439	0,225	1	
Orientación	0,467	0,600	0,433	0,209	0,318	0,244	1

VE: Visuoespacial; Id: Identificación; At: Atención; L: Lenguaje; Ab: Abstracción; RD: Recuerdo diferido; Or: Orientación

El alfa de Cronbach total de la escala fue de 0,822. Al borrar cada uno de los ítems, este coeficiente se mantenía en valores más bajos, entre 0,67 y 0,77, tal y como se muestra en la tabla 12. Estos datos indican que la consistencia interna medida por el coeficiente alfa de Cronbach no aumenta con la eliminación de ninguno de los ítems.

Los coeficientes de correlación entre cada una de las subescalas y la puntuación total del test, así como el coeficiente corregido por eliminación de la subescala

correspondiente se muestra en la tabla 12. Asimismo se muestran los coeficientes alfa de Cronbach corregidos con la eliminación de cada ítem.

Tabla 12. Correlación entre los ítems y la puntuación total de la escala.

	r	r corregida	Alfa de Cronbach corregida
Visuoespacial	0,75	0,61	0,68
Identificación	0,72	0,66	0,71
Atención	0,78	0,65	0,67
Lenguaje	0,59	0,41	0,73
Abstracción	0,60	0,52	0,73
Recuerdo diferido	0,72	0,44	0,77
Orientación	0,58	0,49	0,73

r: Coeficiente de correlación de Pearson

VI.4.2. Fiabilidad interobservador

En el análisis de la fiabilidad interobservador realizado con 12 pacientes, se obtuvo un coeficiente de correlación intraclass (CCI) de 0,80, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 0,45-0,94 ($p < 0,001$), calculado mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Además, se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,80 ($p = 0,002$). La diferencia de medias en la puntuación total entre los dos momentos no mostró diferencias estadísticamente significativas (-0,50; IC 95% [-2,68; 1,68]; $p = 0,139$). El índice Kappa interobservador fue de 1 (concordancia excelente), con una $p < 0,001$.

La figura 12 muestra un gráfico de Bland y Altman. En el diagrama de dispersión se representan la diferencia de los valores absolutos entre ambos observadores para cada individuo en el eje de ordenadas, y el promedio de ambas mediciones en el eje de abscisas. En dicha figura objetivamos que algunas mediciones concordaron

perfectamente entre ambos observadores (diferencia igual a cero). La distribución de la diferencia se mantuvo en todo el rango de puntuaciones.

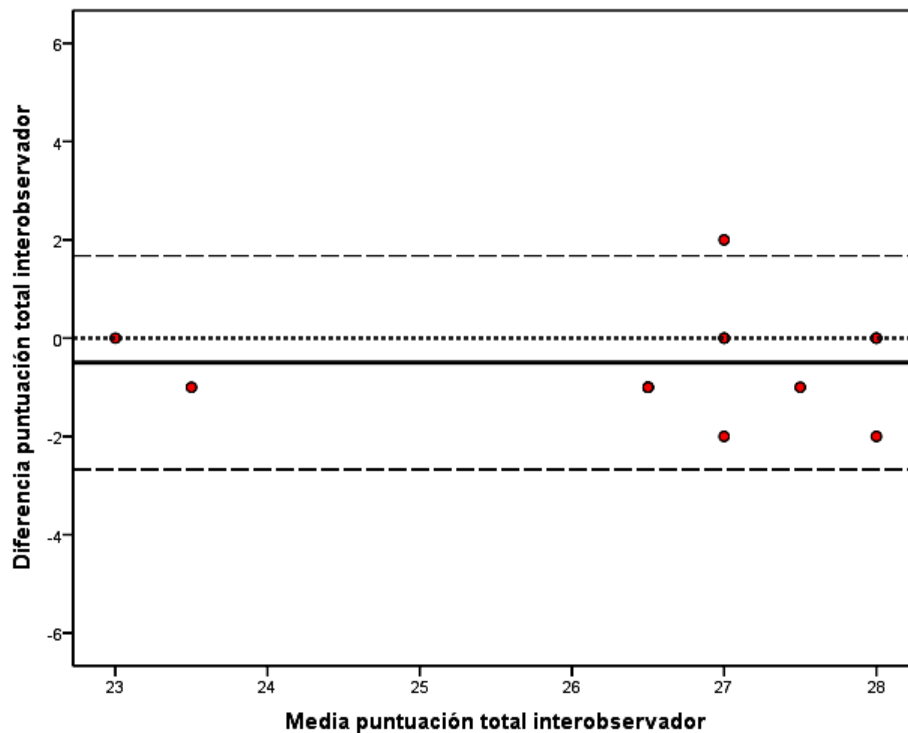


Figura 12. Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad interobservador

Línea de puntos: línea de referencia para el margen de error. Línea continua negra: media de los errores de la diferencia de las puntuaciones individuales del cuestionario pasado por dos observadores diferentes. Líneas de rayas discontinuas: intervalo de confianza al 95% de la diferencia de medias.

VI.4.2. Fiabilidad test-retest

El estudio de fiabilidad test-retest fue realizado en 15 pacientes. El CCI calculado a partir de un ANOVA para medidas repetidas fue de 0,96 (IC 95% 0,88-0,99; $p < 0,001$). El coeficiente de correlación de Pearson para las dos medidas del MoCA Test fue de 0,96 ($p < 0,001$). La diferencia de medias en la puntuación total entre los dos momentos no mostró diferencias estadísticamente significativas (-0,27; IC 95% [-1,87;-1,33]; $p = 0,022$). El índice Kappa test-retest fue igual a 1 (concordancia excelente), con una significación de $p < 0,001$, de manera que un 100 % de los sujetos se clasificaron de la misma manera en el test y en el retest.

De nuevo en el gráfico de Bland y Altman (figura 13) observamos que algunas mediciones concordaron perfectamente (diferencia igual a cero). La distribución de la diferencia también se mantuvo en todo el rango de puntuaciones. La distribución de la diferencias de medias está bastante equilibrada, tanto en el rango de diferencias positivas como negativas, indicando la distribución aleatoria de los puntos en torno a una diferencia igual a cero.

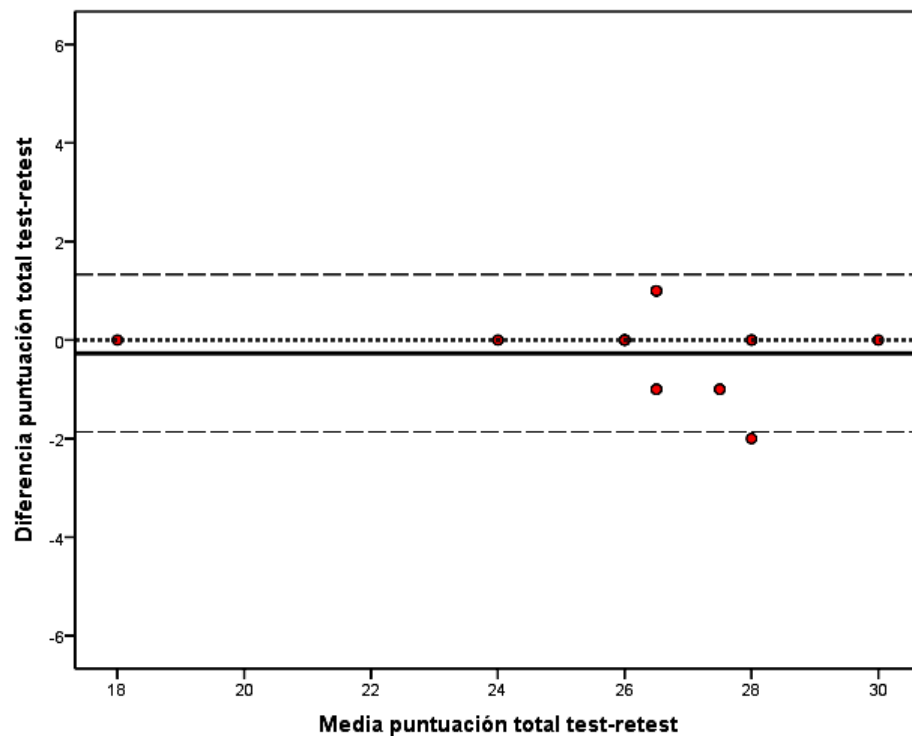


Figura 13. Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad test-retest

Línea de puntos: línea de referencia para el margen de error. Línea continua negra: media de los errores de la diferencia de las puntuaciones individuales del cuestionario pasado en dos momentos diferentes. Líneas de rayas discontinuas: intervalo de confianza al 95% de la diferencia de medias.

VI.5. VALIDEZ DEL MOCA TEST

IV.5.1. Validez de constructo

La validez de constructo de la escala se evaluó mediante un procedimiento de análisis factorial: el análisis de los componentes principales.

Un requisito previo para realizar el análisis de componentes principales es el de evidenciar correlaciones lineales entre las variables. La aplicabilidad del análisis se comprobó mediante la prueba de esfericidad de Bartlett y el índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). La prueba de esfericidad de Bartlett ($p < 0,001$), basada en la matriz de correlaciones, permitió rechazar la hipótesis de que todas las correlaciones fueran nulas. Por otra parte, el índice KMO permitió comprobar la adecuación de la muestra, al adoptar un valor entre 0,5 y 1 (0,721).

El análisis de los componentes principales se llevó a cabo introduciendo las puntuaciones totales de cada una de las siete subescalas, con objeto de determinar el número mínimo de factores que podían explicar la máxima varianza de los datos (componentes principales). En el gráfico de sedimentación de la figura 14 se muestra el valor propio de cada uno de los componentes. El autovalor de los dos primeros componentes fue superior a 1, y el del componente 3 se encontraba algo retirado de la unidad (0,710). El conjunto de los dos primeros componentes explicaba el 77,85% de la varianza de los datos. Este gráfico de sedimentación sugiere el estudio del análisis factorial con dos o tres componentes. Se decidió, bajo criterio clínico y tras analizar las agrupaciones de las puntuaciones de las siete subescalas en los componentes, analizar la solución de tres factores.

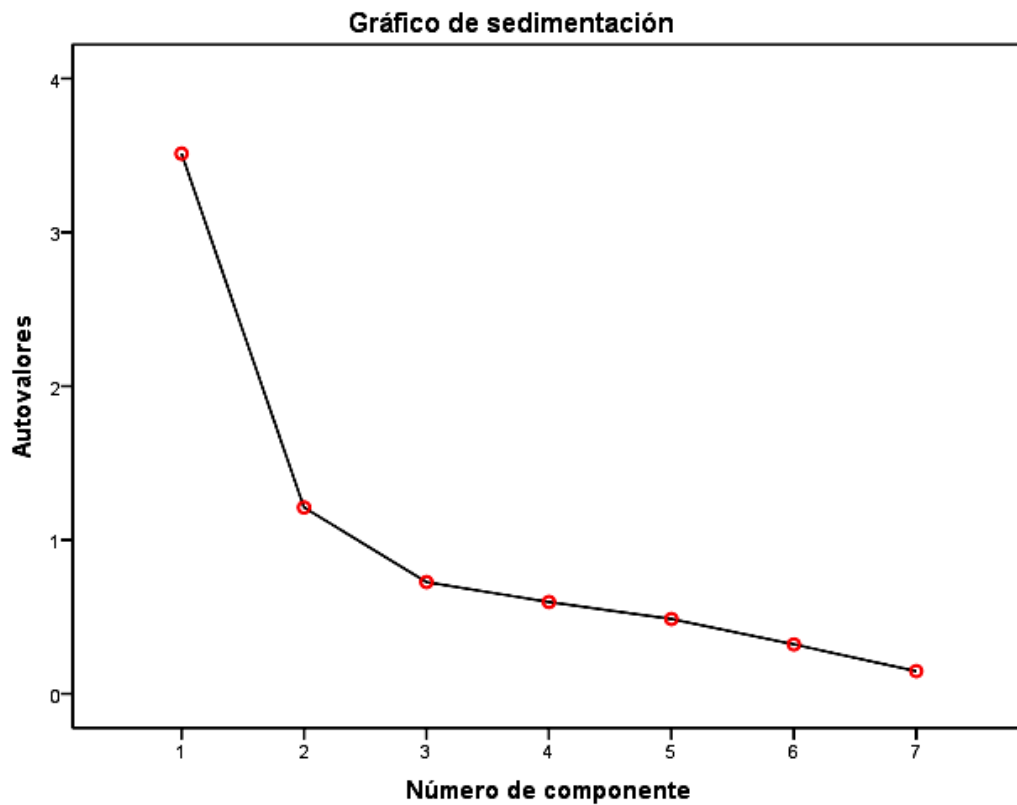


Figura 14. Gráfico de sedimentación

La tabla 13 muestra la matriz de componentes calculada mediante rotación oblicua. Dicha matriz permite estudiar la interpretabilidad de cada componente. En ella podemos observar varias puntuaciones globales a partir de los datos originales de la escala, que son sumas ponderadas (combinaciones lineales) de las variables originales y que corresponden a los diferentes factores. Por otro lado, las cargas factoriales o saturaciones son las correlaciones de cada ítem con cada una de estas puntuaciones globales o factores. Puesto que son coeficientes de correlación, las cargas factoriales pueden tomar valores cercanos a 1 cuando la correlación entre la variable observada y el factor es directa y elevada, valores cercanos a -1 cuando dicha relación es inversa y elevada o valores cercanos a 0 en ausencia de relación. La matriz de componentes rotados presenta tres componentes con una interpretación clara. En el factor 1 se han agrupado las subescalas visuoespacial, identificación, atención y abstracción; en el factor 2 se han agrupado las escalas de lenguaje y recuerdo diferido y, finalmente, en el factor 3 se incluyó la subescala de orientación.

Tabla 13. Correlaciones entre las variables y los factores (cargas factoriales) después de la rotación oblicua.

	Factor 1 VE, Id, At, Ab	Factor 2 L y RD	Factor 3 Or
VE	0,806	-0,062	0,151
Id	0,871	-0,325	0,069
At	0,829	-0,040	-0,250
L	0,405	0,789	0,003
Ab	0,732	-0,292	-0,475
RD	0,508	0,622	-0,108
Or	0,677	-0,082	0,631

VE: Visuoespacial; Id: Identificación; At: Atención; L: Lenguaje; Ab: Abstracción; RD: Recuerdo diferido; Or: Orientación

La validez de constructo interna se midió inicialmente por la correlación entre las diferentes subescalas del MoCA Test. La matriz de correlaciones residuales resultante muestra valores absolutos menores de 0,99.

Por otro lado, para analizar la validez de constructo del MoCA Test frente a la BNB, como prueba de referencia, se calcularon las correlaciones entre las puntuaciones totales de ambas escalas, así como las correlaciones entre las subescalas del MoCA Test y la puntuación total de la BNB y entre subescalas similares del MoCA Test y la BNB.

En nuestra muestra, la correlación entre la puntuación total de la escala MoCA y la escala BNB fue buena, con un coeficiente de 0,82 y una $p < 0,001$ (Figura 15). El coeficiente de determinación (cuadrado del coeficiente de correlación) fue de 0,676, indicando que un 67,6% de la variabilidad en la puntuación del MoCA test se explica por la puntuación de la escala BNB (variable predictora), mientras que el 32,4% restante se debe a variables diferentes.

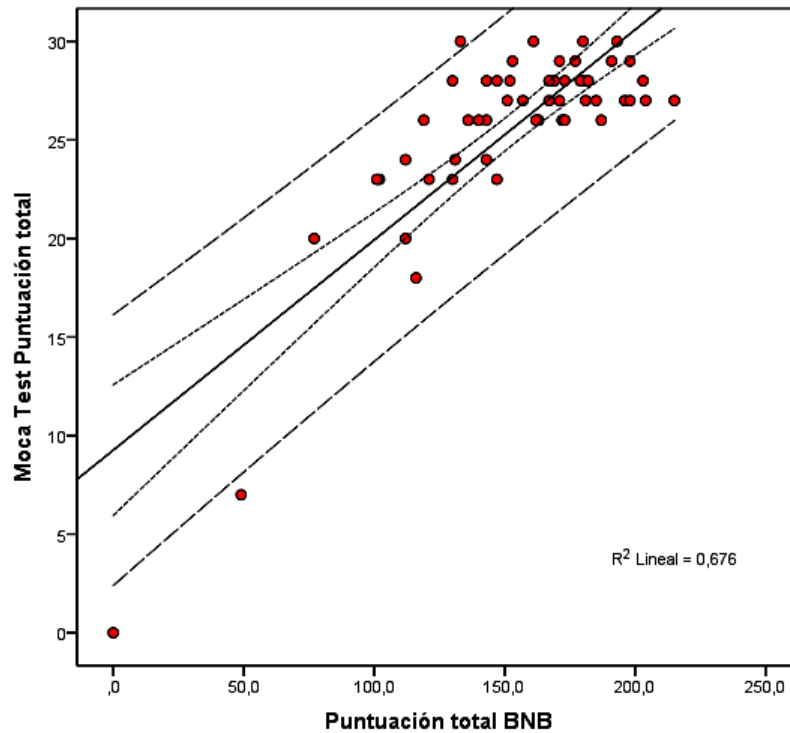


Figura 15. Correlación y coeficiente de determinación entre puntuación total de BNB y puntuación total de MoCA Test.

Líneas de puntos: banda que corresponde a los intervalos de confianza del 95% de media de la puntuación total.
Líneas de rayas: intervalo en el que se encontraría la predicción de la puntuación del 95% de la población.

Un análisis pormenorizado de la puntuación total de la BNB con cada una de las subescalas de MoCA Test muestra grados de correlación moderados, siendo máxima la correlación con el recuerdo diferido (coeficiente de correlación, $r=0,59$) y mínima la correlación con la abstracción ($r=0,30$), como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Correlaciones entre las subescalas del MoCA Test y la puntuación total de la BNB.

	PT BNB	PT Moca Test	VE	Id	At	L	Ab	RD	Or
PT BNB	r	1							
	p								
PT Moca Test	r	0,822**	1						
	p	<0,001							
VE	r	0,481**	0,747**	1					
	p	<0,001	<0,001						
Id	r	0,446**	0,719**	0,725**	1				
	p	0,001	<0,001	<0,001					
At	r	0,516**	0,784**	0,586**	0,637**	1			
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
L	r	0,581**	0,592**	0,299*	0,072	0,317*	1		
	p	<0,001	<0,001	0,033	0,615	0,023			
Ab	r	0,304*	0,598**	0,442**	0,664**	0,637**	0,118	1	
	p	0,030	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,410		
RD	r	0,587**	0,722**	0,286*	0,302*	0,332*	0,439**	0,225	1
	p	<0,001	<0,001	0,042	0,031	0,017	0,001	0,113	
Or	r	0,464**	0,579**	0,467**	0,600**	0,433**	0,209	0,318*	0,244
	p	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001	0,140	0,023	0,084

**La correlación es significativa al nivel 0,01. *La correlación es significativa al nivel 0,05. r: Coeficiente de correlación de Pearson. BNB: Batería neuropsicológica breve. MoCA Test: Escala cognitiva de Montreal. PT: Puntuación total. VE: Visuoespacial; Id: Identificación; At: Atención; L: Lenguaje; Ab: Abstracción; RD: Recuerdo diferido; Or: Orientación

La correlación entre las diferentes subescalas de la BNB y del MoCA test agrupadas por categorías (memoria, capacidad ejecutiva, atención y lenguaje) fueron moderadas, pero todas ellas significativas, como se observa en la tabla 15. La mayor correlación se encontró entre las subescalas que valoraban lenguaje ($r=0,58$), y en el estudio de la atención y funciones ejecutivas ($r=0,55$), en ambos casos con $p<0,001$. Entre la memoria hallamos una correlación más discreta de 0,34 con un $p=0,01$.

Tabla 15. Correlaciones entre las subescalas de MoCA Test y las de la BNB (memoria, lenguaje, capacidad ejecutiva y atención).

		BNB Memoria diferida	BNB Evocación categorías	BNB SDMT y PASAT	MoCA Test Recuerdo Diferido	MoCA Test Lenguaje	MoCA Test Ejecutiva
BNB - Memoria diferida	r	1					
	p						
BNB - Evocación categorías	r	0,353*	1				
	p	0,011					
BNB - SDMT y PASAT	r	0,336*	0,702**	1			
	p	0,016	<0,001				
MoCA Test - Recuerdo Diferido	r	0,340*	0,516**	0,536**	1		
	p	0,015	<0,001	<0,001			
MoCA Test - Lenguaje	r	0,126	0,576**	0,540**	0,439**	1	
	p	0,378	<0,001	<0,001	,001		
MoCA Test - Ejecutiva	r	0,133	0,506**	0,546**	0,353*	,303*	1
	p	0,350	<0,001	<0,001	,011	,031	

**La correlación es significativa al nivel 0,01. *La correlación es significativa al nivel 0,05. r: Coeficiente de correlación de Pearson. BNB: Batería neuropsicológica breve. MoCA Test: Escala cognitiva de Montreal. SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*. PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*.

VI.5.2. Validez de criterio

Cómo medida de precisión diagnóstica, se llevó a cabo un estudio de sensibilidad y especificidad mediante la elaboración de la curva ROC (*“Receiver Operating Characteristic”*) para la escala MoCA, tomando la escala BNB como prueba de referencia (*gold standard*).

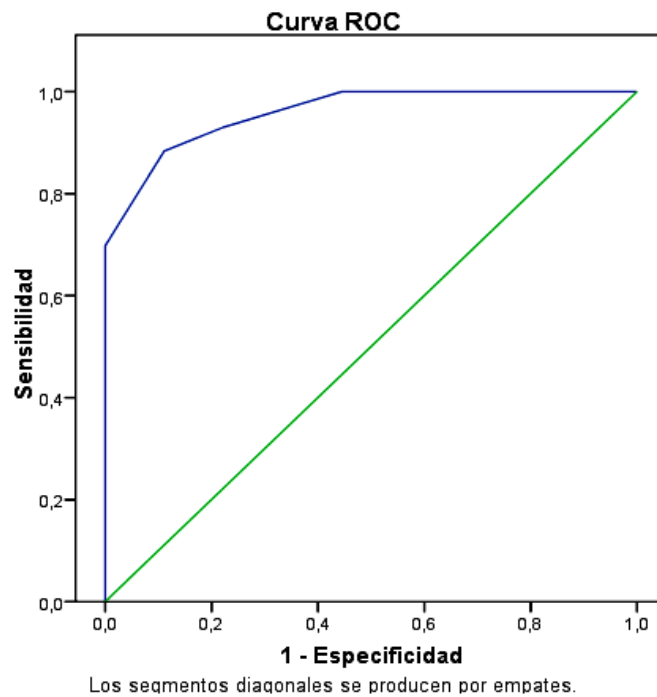


Figura 16. Curva ROC para la variable puntuación total MoCA Test vs deterioro cognitivo por BNB.

En la figura 16 se muestra la curva ROC basada en la puntuación total de la escala MoCA y la presencia o ausencia de deterioro cognitivo según la escala BNB. Se analizaron las diferentes especificidades y sensibilidades para los distintos puntos de corte posibles (Tabla 16). El área bajo la curva (AUC) fue de 0,96 (IC 95% 0,90-1,00), con una $p < 0,001$. Los puntos de corte seleccionados que maximizaron los valores de sensibilidad y especificidad fueron el 25 y el 26, que también presentaban un índice kappa muy alto con relación al criterio de deterioro cognitivo según la BNB. Además, este punto de corte coincide con el establecido en la validación inicial de la escala (26 puntos), resultando que en nuestra población el 25% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo según el MoCA test.

Tabla 16. Criterios de validez, sensibilidad y especificidad y puntos de corte para el MoCA Test respecto al diagnóstico de deterioro cognitivo según la BNB

Punto de corte	Acuerdo global	Kappa	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
≥23	0,88	0,57	45,46 (21,27-71,99)	100,00(91,43-100,00)
≥24	0,90	0,70	72,73 (43,44-90,25)	95,12 (83,86-98,65)
≥25	0,92	0,78	90,91 (62,26-98,38)	92,68 (80,57-97,48)
≥26	0,92	0,78	90,91 (62,26-98,38)	92,68 (80,57-97,48)
≥27	0,75	0,45	90,91 (62,26-98,38)	70,73 (55,52-82,39)
≥28	0,56	0,22	90,91 (62,26-98,38)	46,34 (32,06-61,25)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la precisión diagnóstica del MoCA Test, calculamos la sensibilidad, la especificidad y el acuerdo total frente al diagnóstico de deterioro cognitivo según la escala BNB (tabla 17). Obtuvimos una sensibilidad del 91% (IC 95% 62-98), una especificidad del 93% (IC 95% 81-97) y un acuerdo global del 92% (IC 95% 82-97). El valor predictivo positivo fue de 77% (IC 95% 50-92) y el valor predictivo negativo de 97% (IC 95% 87-100). El cociente de probabilidad positivo (CP+) fue de 12,42 (IC 95% 4,1-32,0) y el cociente de probabilidad negativo (CP-) fue de 0,09 (IC 95% 0,02-0,64), es decir, la escala genera cambios moderados-importantes como herramienta diagnóstica desde la probabilidad pre-prueba hasta la probabilidad post-prueba.

Por otro lado, la sensibilidad del propio paciente (tabla 17) para detectar deterioro cognitivo en función de las quejas subjetivas de pérdida de memoria fue de 63% (IC 95% 35-85) y la especificidad de 49% (IC 95% 34-63), con un valor predictivo positivo de 25% (IC 95% 13-43), un valor predictivo negativo de 84% (IC 95% 64-93) y un acuerdo global de 52 % (IC 95% 39-65). El CP+ fue de 1,2 (IC 95% 0,7-2,1) y el CP- de 0,75 (IC 95% 0,32-1,73), es decir, no significativos y poco relevantes clínicamente.

La sensibilidad del neurólogo para detectar la presencia de deterioro cognitivo según la clínica (tabla 17) fue de 63% (IC 95% 35-85%), con una especificidad de 93% (IC 95%

81-97), un valor predictivo positivo de 70% (IC 95% 40-89), un valor predictivo negativo de 90% (IC 95% 78-96) y un acuerdo global del 87% (IC 95% 75-93). La CP+ fue de 8,7 (2,7-28,0), implicando cambios moderadamente significativos, y la CP- fue de 0,39 (0,18-0,86), es decir, poco relevante.

Tabla 17. Sensibilidad, especificidad, acuerdo global y valores predictivos del Moca Test, el propio paciente y el neurólogo para la detección de deterioro cognitivo según la BNB.

	VP	FN	VN	FP	S (IC 95%)	E (IC 95%)	AG (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	CP+ (IC 95%)	CP- (IC 95%)
Moca Test	10	1	38	3	91% (62-98)	93% (81-97)	92% (82-97)	77% (50-92)	97% (87-100)	12,4 (4,1-32,0)	0,09 (0,02-0,64)
Paciente	7	4	20	21	63% (35-85)	49% (34-63)	52% (39-65)	25% (13-43)	83% (64-93)	1,2 (0,7-2,1)	0,75 (0,32-1,73)
Neurólogo	7	4	38	3	63% (35-85)	93% (81-97)	87% (75-93)	70% (40-89)	90% (78-96)	8,70 (2,7-28,0)	0,39 (0,18-0,86)

S: Sensibilidad. E: Especificidad. AG: Acuerdo global. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. CP+: cociente de probabilidad positivo. CP-: Cociente de probabilidad negativo. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

En la figura 17, el nomograma de Fagan nos muestra la probabilidad posterior al test para el MoCA test, para el paciente y para el neurólogo. La probabilidad post-test positiva para el MoCA test fue de 76% (IC 95% 52-91), con una *odds ratio* (OR) de 3,2, y la negativa fue de 3% (IC 95% 1-14), con una OR de 0,0. La probabilidad post-test positiva para el propio paciente fue de 25% (IC 95% 16-36), con una OR de 0,3, y la probabilidad post-test negativa fue de 17% (IC 95% 8-32), con una OR de 0,2. Finalmente, la probabilidad post test positiva para el criterio clínico del neurólogo fue de 70% (IC 95% 42-88), con una OR de 2,3 y la negativa fue de 9% (IC 95% 5-19), con una OR de 0,1.

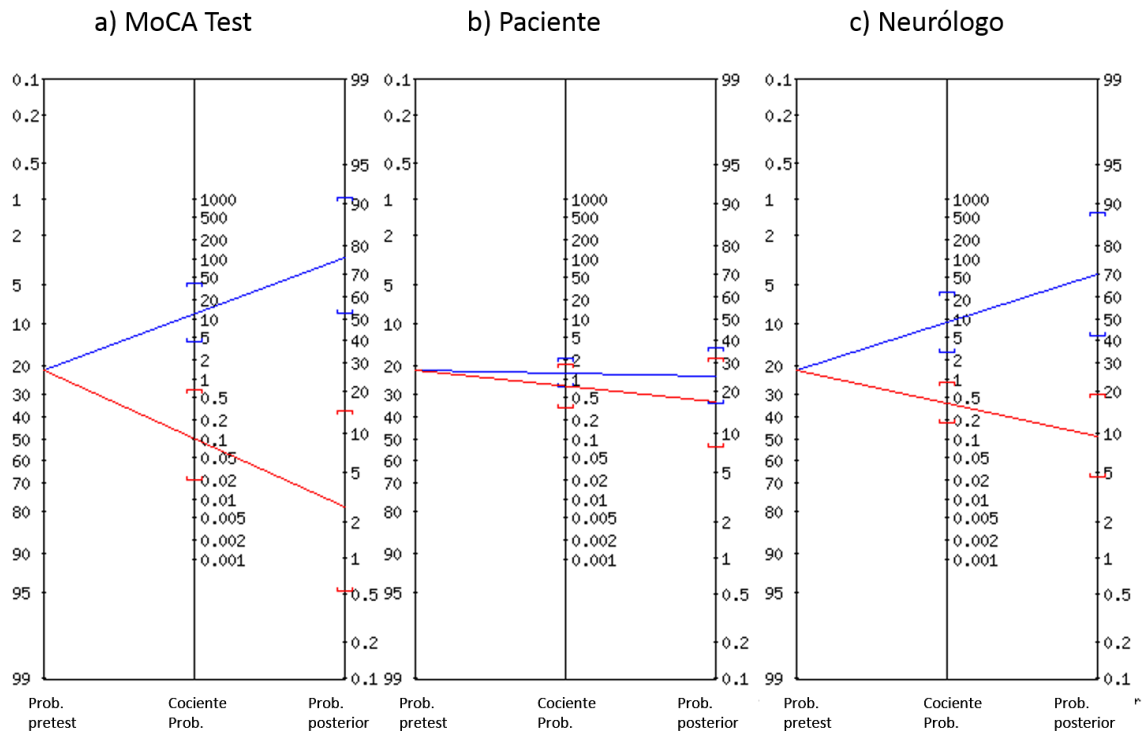


Figura 17. Nomograma de Fagan con los cocientes de probabilidad del MoCA Test, del propio paciente y del neurólogo para el diagnóstico de deterioro cognitivo.

Línea azul: probabilidad post test positiva a partir de la probabilidad pretest y el cociente de probabilidad positivo. Corchetes azules: índice de confianza de 95% del cociente de probabilidad positivo (en la columna central) y de la probabilidad post test. Línea roja: probabilidad post test negativa a partir de la probabilidad pretest y el cociente de probabilidad negativo. Corchetes rojos: índice de confianza de 95% del cociente de probabilidad negativo (en la columna central) y de la probabilidad post test. Prob.: Probabilidad. MoCA test: Escala cognitiva de Montreal.

La *odds ratio* diagnóstica (ORD) del Moca Test fue de 137,8, la del paciente fue de 1,6 y la del neurólogo fue de 22,3.

Al ajustar un modelo de regresión logística, se introdujeron tanto la clasificación según el MoCA test como la clasificación según el neurólogo (la valoración del paciente de la presencia/ausencia de deterioro cognitivo no mostró datos estadísticamente significativos). El MoCA test obtuvo resultados estadísticamente significativos con respecto a la clasificación de deterioro cognitivo por parte del neurólogo (OR 32,38 IC 95% 2,71-386,88; $p=0,006$). El MoCA test, por lo tanto, mostró fiabilidad tanto interobservador como en test-retest, así como validez de criterio para el diagnóstico

de deterioro cognitivo frente a la valoración por el propio paciente y la valoración clínica del neurólogo.

VI.6. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

Aunque el estudio no se diseñó para analizar qué factores influyen en la puntuación final de la escala validada ni en la escala de referencia, hemos realizado unos análisis preliminares de aquellos factores medidos en el estudio que podrían influir en estas puntuaciones.

La variable dependiente de este análisis fue la puntuación total final de la escala BNB y como variables independientes se analizaron la edad, tanto al diagnóstico de la enfermedad como en el momento de la realización del estudio, el sexo, los años de educación y el nivel educativo. La tabla 18 muestra las medias de la puntuación total de la escala BNB en función del sexo y el nivel educativo, así como las correlaciones obtenidas con los años de educación, la edad al diagnóstico de la enfermedad y la edad en el momento de la realización del estudio.

No hubo diferencias en las puntuaciones medias de la escala BNB según el sexo. En cambio, sí hubo diferencias entre los grupos con distintos niveles de escolarización (estudios básicos, medios y universitarios; $p < 0,001$); las diferencias fueron estadísticamente significativas entre el grupo de estudios básicos, frente a los medios y universitarios ($p = 0,001$). Por otro lado, encontramos una correlación estadísticamente significativa ($r = 0,43$; $p < 0,001$) entre los años de escolarización y la puntuación total de la escala BNB. Sin embargo, no hubo correlaciones significativas entre la puntuación total en la escala BNB y la edad de los pacientes en momento del diagnóstico ($r = 0,04$; $p = 0,77$) o la edad en el momento de la realización del estudio ($r = -0,11$; $p = 0,42$).

Tabla 18. Relación de las variables sociodemográficas con el deterioro cognitivo.

Variable (n)	Puntuación total BNB, media (DE)	Coeficiente de correlación, r	p
Sexo			>0,999
Hombre (20)	152,75 (36,63)		
Mujer (32)	152,75 (42,73)		
Nivel de escolarización			<0,001 ^(a)
Estudios básicos (14)	117,79 (48,62)		
Estudios medios (24)	164,67 (31,40)		
Estudios universitarios (14)	167,29 (20,05)		
Años escolarización		0,43	<0,001
Edad al diagnóstico		0,04	0,769
Edad al realizar estudio		- 0,11	0,423

BNB: Batería Neuropsicológica Breve. DE: Desviación estándar. r: Coeficiente de correlación de Pearson.

(a) La diferencia la encontramos entre los estudios básicos respecto de los medios y superiores.

VI.7. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON EL TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE, LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD, LA DISCAPACIDAD Y EL TRATAMIENTO

Analizamos también la relación entre el deterioro cognitivo, medido por la escala BNB, y algunas variables clínicas directamente relacionadas con la enfermedad. La tabla 19 muestra las medias de la puntuación total de la escala BNB en función del tipo de EM, la duración de la enfermedad estratificada cada 5 años desde el diagnóstico, el grado de discapacidad medido por la escala EDSS, la presencia de tratamiento, la línea de tratamiento y el tipo de tratamiento, así como la correlación de la escala BNB con la duración global de la enfermedad.

Tabla 19. Relación de diferentes variables clínicas con el deterioro cognitivo.

Variable (n)	Puntuación total BNB, media (DE)	Coeficiente de correlación, rho	p
Tipo de EM			0,014^(a)
SNA (4)	190,25 (18,06)		
EMRR < 5 años diagnóstico (18)	158,50 (48,25)		
EMRR ≥ 5 años diagnóstico (24)	150,29 (29,40)		
EMSP (5)	134,60 (26,91)		
EMPP (1)	49,00		
Duración de la enfermedad			0,411
Menos de 5 años (21)	161,86 (45,36)		
De 5 a 10 años (17)	147,06 (32,35)		
Más de 10 años (14)	146,00 (40,46)		
Duración de la enfermedad		-0,21	0,135
Discapacidad (EDSS)			0,043
Leve (44)	157,52 (39,08)		
Moderada (8)	126,50 (37,65)		
Tratamiento			0,376
No (11)	162,36 (43,87)		
Sí (41)	150,17 (39,23)		
Línea de tratamiento			0,821
Sin tratamiento (11)	162,36 (43,87)		
Primera línea (23)	149,65 (43,78)		
Segunda línea (10)	147,60 (32,97)		
Tercera línea (8)	154,88 (36,61)		
Tipo de tratamiento			0,377
Acetato de glatirámico (13)	159,08 (34,44)		
IFN β 1a SC (7)	143,57 (32,09)		
IFN β 1a IM (2)	175,00 (32,53)		
IFN β 1b SC (8)	126,13 (55,01)		
Natalizumab (1)	147,00		
Fingolimod (6)	145,00 (35,07)		
Teriflunomida (3)	188,33 (22,14)		
Azatioprina (1)	143,00		

BNB: Batería Neuropsicológica Breve. DE: Desviación estándar. rho: Coeficiente de correlación de Spearman. SNA: Síndrome neurológico aislado. EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente. EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva. EMPP: EDSS: Esclerosis múltiple primaria progresiva. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*. (a) La diferencia se debe a los pacientes con EMPP respecto del resto.

La presencia de deterioro cognitivo se relacionó con el tipo de EM, de modo que la peores puntuaciones se obtuvieron en los pacientes con EMPP ($p=0,014$). Las diferencias entre los grupos fueron significativas debido a la diferencia entre la EMPP y las restantes formas de la enfermedad (figura 18).

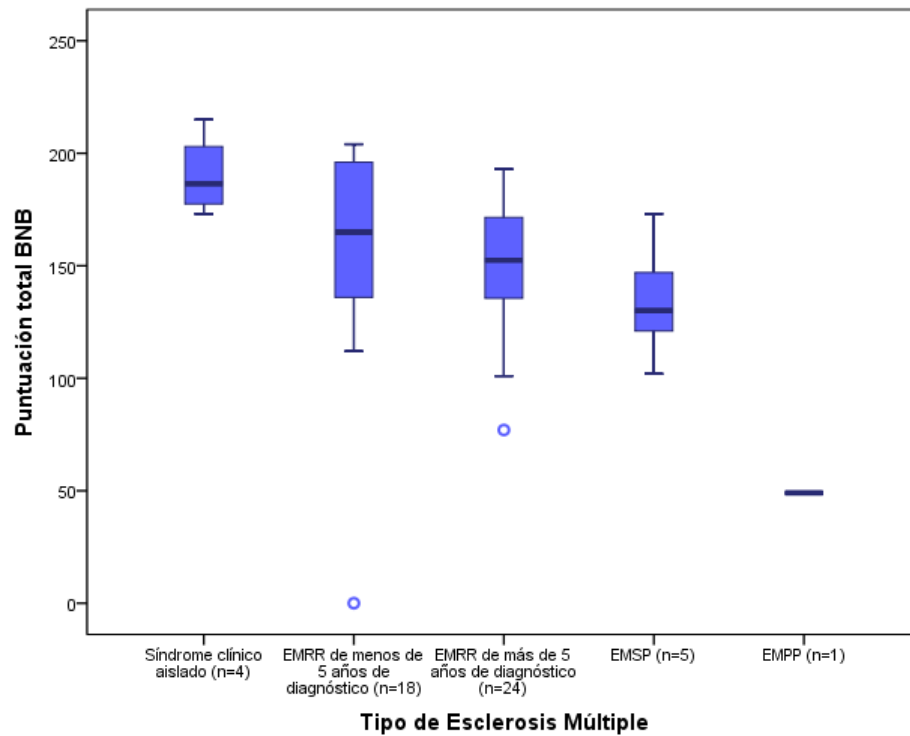


Figura 18. Gráfico de las medianas y rango intercuartílico (caja) de las puntuaciones de la escala BNB en función del tipo de esclerosis múltiple.

BNB: Batería Neuropsicológica Breve. EM: Esclerosis múltiple. EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente. EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva. EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva.

La puntuación de la escala BNB mostró una correlación negativa con la duración de la enfermedad, que no resultó estadísticamente significativa (ρ de Spearman=-0,21; $p=0,13$) (tabla 19). Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes estratificados según la duración de la enfermedad ($p=0,523$). Sí se encontró una menor puntuación de la escala BNB en los pacientes con discapacidad moderada, según la EDSS, con respecto a los que presentaban una discapacidad leve ($p=0,04$).

No resultaron estadísticamente significativas las diferencias entre los grupos con y sin tratamiento inmunomodulador ($p=0,376$), ni entre los grupos con distintas líneas de tratamiento ($p=0,821$) o distintos fármacos ($p=0,377$) (tabla 19).

Se construyó un modelo de regresión lineal en el que se incluyeron las variables cuya p era menor de 0,05. Encontramos que los años de escolarización y el grado de discapacidad fueron factores asociados independientemente con la puntuación de la escala. En el caso de los años de escolarización se estimó un incremento medio de 5 puntos (IC 95% 2-8 $p<0,001$) puntos en la escala BNB por cada año de escolarización. El grado de discapacidad moderado obtuvo una diferencia absoluta de la puntuación media de 33 puntos (IC95% 6-60 $p=0,017$) frente a la discapacidad leve (Tabla 20).

Tabla 20. Modelo de regresión lineal para relacionar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la puntuación media de la BNB.

	β	IC 95%	p
(Constante)	123,27	75,03-171,51	<0,001
Años de escolarización	5,01	2,27-7,74	0,001
Grado de discapacidad	-33,12	-60,01;-6,25	0,017

β : pendiente de la recta. IC 95% Índice de confianza del 95%.

VI.8. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD Y LA FATIGA

Las puntuaciones de la escala BNB no mostraron diferencias significativas según la presencia de depresión, de ansiedad o de fatiga. Tampoco se relacionaron con la presencia de quejas cognitivas por parte del paciente ni con el tipo de queja (tabla 21).

Tabla 21. Relación de las variables psicológicas, la fatiga y las quejas cognitivas con la presencia de deterioro cognitivo.

Variable (n)	Puntuación total BNB, media (DE)	p
Depresión		0,815
Altibajos (41)	152,54 (43,30)	
Depresión leve (3)	136,33 (28,04)	
Depresión moderada (3)	169,33 (24,91)	
Depresión grave (1)	147,00	
Ansiedad		0,556
No (33)	154,85 (38,86)	
Sí (15)	147,20 (46,70)	
Fatiga		0,648
No (34)	154,18 (44,62)	
Sí (12)	147,67 (33,91)	
Queja cognitiva		0,303
No (25)	158,76 (44,72)	
Sí (27)	147,19 (35,28)	
Tipo de queja cognitiva		0,330
Pérdida de memoria (5)	125,60 (48,57)	
Falta de concentración (18)	152,00 (26,68)	
Dificulta para encontrar palabras (4)	152,50 (51,55)	

BNB: Batería Neuropsicológica breve. DE: Desviación estándar.

No obstante, y puesto que en la literatura la depresión, la ansiedad y la fatiga se relacionan de manera constante con el deterioro cognitivo, hemos realizado una regresión lineal para ver la aportación de cada uno de estos factores (tabla 22).

Tabla 22. Modelo de regresión lineal para relacionar los factores asociados en la literatura al deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.

	β	IC 95%	p
(Constante)	155,66	139,73-171,58	<0,001
Grado de depresión	8,17	-15,68; 32,02	0,493
Fatiga	6,46	-29,57; 42,50	0,719
Ansiedad	11,12	-23,95; 46,19	0,526

β : pendiente de la recta. IC 95% Índice de confianza del 95%.

En el caso de la depresión, se estimó un incremento de 8 puntos por cada categoría ($p=0,493$). En el caso de la ansiedad, se estimó un incremento de 11 puntos (IC 95% - 24; 46) en los pacientes que no presentaban ansiedad con respecto de los que sí la presentaban ($p=0,526$). Finalmente, la presencia de fatiga suponía un incremento de 6 puntos (IC 95% -30; 42; $p=0,719$).

Las puntuaciones obtenidas en las escalas de depresión y de fatiga sí mostraron relación con las quejas cognitivas: los pacientes con quejas cognitivas tenían puntuaciones significativamente más altas tanto en la escala BDI-II como en la MFIS ($p=0,049$ y $p=0,048$, respectivamente). Sin embargo, los niveles de ansiedad según la escala HRSA no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin quejas cognitivas, tal y como queda reflejado en la tabla 23.

Tabla 23. Relación entre las quejas cognitivas del paciente y el grado de depresión, ansiedad y fatiga.

	Queja cognitiva según el paciente (n)	Mediana	RIC	P
BDI	No (23)	5,0	0,0-11,0	0,049
	Sí (25)	7,5	1,5-13,5	
HRSA	No (23)	8,0	0,0-22,0	0,235
	Sí (25)	13,5	0,0-32,8	
MFIS	No (23)	19,0	0,0-46,0	0,048
	Sí (25)	32,0	0,0-68,0	

BDI: Escala de depresión de Beck. HRSA: Escala de ansiedad de Hamilton. MFIS: Escala de fatiga en la esclerosis múltiple. RIC: Rango intercuartílico.

VI.9. DETERIORO COGNITIVO Y CALIDAD DE VIDA

Entre las puntuaciones de las escalas de calidad de vida, solamente la escala de ambiente social y familiar de la FAMS mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$) entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo según la escala BNB.

Por otro lado, el análisis de la correlación entre la puntuación total de la BNB y las de las diferentes escalas de calidad de vida sólo encontró una asociación débilmente positiva con la escala de movilidad de la FAMS ($\rho=0,30$; $p=0,040$).

Tabla 24. Relación del deterioro cognitivo con la calidad de vida.

	Deterioro cognitivo según BNB (n)	Mediana	RIC	P
FAMS Movilidad	No (43)	23,0	14,0-32,0	0,347
	Si (9)	16,0	2,2-35,8	
FAMS Síntomas	No (43)	23,5	13,8-33,3	0,644
	Si (9)	21,0	13,5-28,5	
FAMS Estado emocional	No (43)	26,0	21,0-31,0	0,990
	Si (9)	24,0	20,5-28,5	
FAMS estado de ánimo general	No (43)	21,5	13,8-29,3	0,950
	Si (9)	20,0	9,5-30,5	
FAMS Actividad mental/Fatiga	No (43)	25,9	11,4-40,4	0,755
	Si (9)	19,0	2,0-36,0	
FAMS Ambiente Social y Familiar	No (43)	23,0	7,0-39,0	0,032
	Si (9)	18,0	9,5-26,5	
FAMS Total	No (43)	142,5	99,5-185,5	0,373
	Si (9)	119,0	92,0-146,0	
MSQoL54 Físico	No (43)	67,7	33,0-102,4	0,591
	Si (9)	65,8	51,6-80,0	
MSQoL54 Mental	No (43)	84,4	58,0-110,8	0,537
	Si (9)	71,8	46,2-97,4	

BNB: Batería Neuropsicológica breve. FAMS: Escala funcional de esclerosis múltiple. MSQoL54: Escala de calidad de vida de esclerosis múltiple. RIC: Rango intercuartílico

La presencia de quejas cognitivas por parte del paciente sí mostró una relación estadísticamente significativa con la escala de movilidad de la FAMS ($p=0,001$) y con la vertiente física de la escala MSQoL-54 ($p=0,035$). No encontramos otras asociaciones significativas entre las escalas de calidad de vida y las quejas cognitivas (tabla 25).

Tabla 25. Relación entre las quejas cognitivas del paciente y la calidad de vida.

	Queja cognitiva del paciente (n)	Mediana	RIC	P
FAMS Movilidad	No (23)	26,0	21,5-30,5	0,001
	Sí (25)	18,0	0,0-41,0	
FAMS Síntomas	No (23)	25,0	17,5-32,5	0,226
	Sí (25)	21,5	11,8-31,2	
FAMS Estado emocional	No (23)	26,0	22,0-30,0	0,175
	Sí (25)	23,0	0,0-47,0	
FAMS Estado de ánimo general	No (23)	23,0	0,0-48,0	0,203
	Sí (25)	19,5	0,0-42,5	
FAMS Actividad mental/Fatiga	No (23)	26,0	0,0-62,0	0,140
	Sí (25)	20,5	3,9-37,1	
FAMS Ambiente social y familiar	No (23)	23,0	13,0-33,0	0,467
	Sí (25)	23,0	8,0-38,0	
FAMS Total	No (23)	151,0	51,2-250,8	0,708
	Sí (25)	127,0	88,3-165,7	
MSQoL54 Físico	No (23)	80,1	50,7-109,5	0,035
	Sí (25)	64,6	49,3-79,9	
MSQoL54 Mental	No (23)	85,2	62,6-107,8	0,131
	Sí (25)	71,4	33,9-108,9	

FAMS: Escala funcional de esclerosis múltiple. MSQoL54: Escala de calidad de vida de esclerosis múltiple. RIC: Rango intercuartílico.

VII. DISCUSIÓN

VII.1. EL MOCA TEST COMO HERRAMIENTA DE CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE








La mayoría de los instrumentos de medida en salud que utilizamos en nuestro medio no son de creación original. Aunque es evidente que lo ideal sería la creación de instrumentos propios que se adaptaran a cada entorno geográfico, sociológico y epidemiológico, existen diversas razones para validar escalas ya existentes: en general, resulta más eficiente hacer una validación de una escala ya creada que desarrollar un nuevo instrumento de medida; la utilización de instrumentos mundialmente aceptados abre la posibilidad de comparar estudios entre diferentes países o entre diferentes culturas; las escalas con amplia aplicación clínica suelen ser instrumentos con buenos resultados en la validación, ya que están suficientemente probados y, por último, el desarrollo de una nueva escala implica disponer de recursos técnicos y humanos altamente cualificados y con experiencia en el área (Streiner, 2008).

Los métodos para la validación de escalas pueden resultar confusos. De hecho, en ocasiones se han tomado como validaciones algunos trabajos basados únicamente en la realización de pruebas de concordancia o de correlación con los resultados de la medición de otro instrumento, o en la realización de pruebas de concordancia entre diferentes evaluadores. Para la validación de la Escala Cognitiva de Montreal (MoCA Test) nosotros hemos seguido las indicaciones *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD) (Bossuyt et al., 2003). Las normas STARD surgen de la necesidad de evaluar con detalle las nuevas pruebas diagnósticas, estableciendo cuáles son los criterios que deben analizarse antes de su introducción en la práctica clínica. Un proceso riguroso de evaluación no sólo reduce el número de consecuencias clínicas no deseadas, secundarias a las estimaciones erróneas de la precisión diagnóstica de la prueba, sino que también reduce los costes sanitarios al evitar la realización de pruebas innecesarias. En la reunión de la Colaboración Cochrane que tuvo lugar en 1999 en Roma, el grupo de trabajo sobre métodos diagnósticos y pruebas de detección (*Screening Test Methods Working Group*) de la Cochrane expuso la escasa calidad metodológica y las deficiencias en la comunicación de estudios de este tipo. El grupo

consideró que el primer paso para corregir estos problemas era mejorar la calidad de la comunicación de los estudios diagnósticos. Fue entonces cuando se establecieron las directrices STARD para la comunicación sobre los estudios de precisión de pruebas diagnósticas. Estos estándares constaban inicialmente de 25 puntos (Bossuyt et al., 2003), y en el año 2015 se han incrementado a 34 (Bossuyt et al., 2015).

También nos hemos guiado por el instrumento QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (Whiting et al., 2011) para la minimización de los diferentes sesgos que se producen en los estudios de precisión diagnóstica. Según este instrumento, nuestro estudio ha obtenido una probabilidad baja de sesgos (tabla 26).

Tabla 26. Probabilidad de sesgos con el instrumento QUADAS-2 (adaptado de <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/projects/quadas/resources/>)

	PROBABILIDAD DE SESGOS				PREOCUPACIÓN SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS		
	SELECCION DE LOS INDIVIDUOS	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	FLUJOS Y TIEMPOS	SELECCION DE LOS PACIENTES	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA
Validación de MoCA Test							



Probabilidad de riesgo baja



Probabilidad de riesgo elevada



Probabilidad de riesgo incierta

El deterioro cognitivo es relativamente frecuente en la esclerosis múltiple (EM) y, a menudo, resulta un síntoma discapacitante que conduce a una disminución de la vida laboral del sujeto. Los beneficios de un diagnóstico precoz incluyen acabar con la incertidumbre, confirmar las sospechas, aumentar la comprensión del problema, promover estrategias para afrontar la enfermedad, facilitar la planificación personal, acceder a un tratamiento y proporcionar acceso a medidas sociales de apoyo (Scherer, 2007).

Puesto que la afectación cognitiva en esta enfermedad es muy compleja, no se han establecido, a día de hoy, criterios específicos para su diagnóstico. Ante la sospecha clínica de que un paciente con EM pueda presentar deterioro cognitivo, su diagnóstico

requiere del empleo de test neuropsicológicos que impliquen un tiempo de administración prolongado, de entre 30 minutos y una hora, y que además deben ser interpretados por profesionales expertos en la materia. Los más ampliamente utilizados y estandarizados son el *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological test* (BRB-N) de Rao (Rao et al., 1993) o el *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS* (MACFIMS) (Benedict et al., 2002). No obstante, en el ámbito hospitalario es difícil que todos los pacientes diagnosticados de EM puedan ser evaluados por neuropsicólogos expertos, salvo en unidades especializadas.

Las herramientas más ampliamente utilizadas en la consulta rutinaria de neurología para el despistaje del deterioro cognitivo son los test de cribado. Un test de cribado breve ideal debería cumplir los siguientes requisitos: a) ser rápido y fácil de administrar para tener buena aceptación por los profesionales; b) ser bien tolerado y aceptado por los pacientes; c) ser fácil de puntuar, y d) ser independiente del lenguaje, cultura o nivel educativo. Además, tiene que cumplir una serie de requisitos metodológicos, como son: a) buena consistencia interna; b) alta fiabilidad interevaluador e intraevaluador; c) buena validez concurrente; d) buena validez predictiva y de criterio, y e) disponer de normas comparativas (Villarejo and Puertas-Martin, 2011). El MoCA test, a priori, cumple los requisitos necesarios exigidos para una buena herramienta de cribado. A continuación, detallaremos y comentaremos cómo también cumple con todos los requisitos metodológicos.

El MoCA Test (Dalrymple-Alford et al., 2010, Gill et al., 2008, Nasreddine et al., 2005, Nazem et al., 2009) ha sido validado como herramienta de cribado de deterioro cognitivo en otras enfermedades que cursan con alteración disejecutiva, como la enfermedad de Parkinson. Los resultados en nuestro estudio corroboran el perfil subcortical y disejecutivo del deterioro cognitivo asociado a la EM, tal y como se había sugerido previamente.

En diversos estudios piloto el MoCA Test ha mostrado buenas correlaciones con diferentes baterías diagnósticas de deterioro cognitivo asociado a la EM (Dagenais et al., 2013, Charvet, 2015, Murphy, 2015). Todos estos estudios han reclutado una muestra de pacientes relativamente pequeña. Nosotros hemos llevado a cabo un

estudio con el mínimo tamaño muestral necesario para la obtención de resultados valorables, hemos comparado el MoCA test con una herramienta diagnóstica de referencia (Batería Neuropsicológica Breve [BNB]) y hemos valorado posibles factores de confusión (nivel educacional, depresión, ansiedad, fatiga, discapacidad).

En nuestro trabajo, se determinó la fiabilidad mediante el índice de Kappa y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). El MoCA test ha demostrado tener una fiabilidad excelente, tanto interobservador, como en la evaluación test-retest, con un índice de Kappa de 1 en ambos casos y un CCI de 0,8 y 0,9, respectivamente. Por tanto, las medidas del test son estables y consistentes al aplicarlo de forma repetida en la consulta, incluso por diferentes evaluadores. Estos datos hacen del MoCA test una herramienta muy útil tanto para la detección del deterioro cognitivo en la práctica clínica como para el seguimiento del mismo. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios de validación, como los realizados para la detección del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson (Gill et al., 2008).

En cuanto a la consistencia interna, el alfa de Cronbach global de la escala fue de 0,82, similar al que fue obtenido en la validación inicial de la escala (Nasreddine et al., 2005) y en una de las validaciones al castellano en deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson (Gill, 2013). Este valor supone una buena consistencia interna del test o, lo que es lo mismo, que las respuestas de los ítems están relacionadas entre sí. Se puede afirmar que índices de confiabilidad situados en torno a 0,70 resultarían adecuados si el objetivo de la escala fuese la investigación. Cuando el objetivo del test es el diagnóstico y clasificación, el mínimo valor aconsejado debe situarse en torno a 0,80. Un resultado del alfa de Cronbach global de la escala mayor de 0,70 sugiere que la escala trata o evalúa un único constructo. Por el contrario, valores excesivamente altos del alfa de Cronbach (por encima de 0,90), pondrían de manifiesto más un problema de infra-representación del constructo y validez deficiente que de adecuada fiabilidad (Campo-Arias and Oviedo, 2008).

La correlación entre cada ítem y la puntuación total de la escala se encuentra entre un mínimo de 0,58 y un máximo de 0,75. Se acepta que los valores de estas correlaciones deben estar entre 0,20 y 0,80 y, por tanto, hemos encontrado un índice aceptable de

discriminación de respuesta. Además, la correlación calculada entre la puntuación de cada subescala con la puntuación total corregida y el alfa de Cronbach calculado para el mismo supuesto muestra que, en todos los casos, la correlación corregida al eliminar el ítem es más baja, pero en ningún caso menor a 0,20 (límite mínimo aceptado). El alfa de Cronbach corregida por la eliminación de cada subescala también disminuye, y es mayor o muy próximo a 0,70. Con estos análisis, que determinan el valor discriminativo de los distintos componentes de la escala, podemos concluir que las 7 subescalas que constituyen la escala aportan un valor añadido a la valoración del constructo. Todos estos datos son buenos e indican que el MoCA Test es un instrumento fiable, que mide con buena exactitud y con consistencia aquello que pretende medir: el deterioro cognitivo asociado a la EM.

En las pruebas de validez de contenido, hemos encontrado muy buena correlación de la puntuación total del MoCA Test con la puntuación total de la BNB ($r=0,86$) y correlaciones moderadas de las diferentes subescalas del MoCA Test con la puntuación total de la BNB (r entre 0,30-0,59), lo que demuestra una buena validez convergente. Por tanto podemos afirmar que las diferentes subescalas están relacionadas con el deterioro cognitivo, sin llegar a ser reiterativas en los aspectos explorados por cada una de ellas. Las correlaciones obtenidas entre las diferentes subescalas del MoCA test y las subescalas de la BNB son algo mejores que las descritas previamente, indicando nuevamente datos óptimos de validez convergente. Así con el *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) hemos obtenido una correlación de $r=0,55$, con la subescala ejecutiva del MoCA Test mientras que en estudios previos los coeficientes de correlación fueron más bajos (Gill, 2013) o no resultaron estadísticamente significativos (Charvet, 2015), tal vez por haber sido realizados con tamaños muestrales reducidos. Nuestros resultados implican que el MoCA Test mide aspectos similares al SDMT, sin ser reiterativo.

Como medida de precisión diagnóstica del test hemos determinado la sensibilidad y especificidad, con representación en curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), así como los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), los cocientes de probabilidad, el nomograma de Fagan y la odds ratio diagnóstica (ORD). El MoCA test

ha demostrado una muy buena sensibilidad (91%) sin perder especificidad (93%), a diferencia de lo que ocurrió en un estudio piloto que presentaba una sensibilidad equiparable (90,7%) con una menor especificidad (65,7%) (Murphy, 2015). Es sabido que los conceptos de sensibilidad y especificidad dependen del punto de corte empleado para definir los resultados positivos y negativos de una prueba, de modo que al cambiar el punto de corte la sensibilidad aumenta mientras que la especificidad disminuye, o viceversa. Lo que complementa esta información son los valores predictivos, que representan la probabilidad de que un individuo presente o no una enfermedad o condición determinada a partir del resultado (positivo o negativo) de una prueba diagnóstica. En nuestro estudio, el valor del VPP ha sido de 77%, y el del VPN de 97%, mejorando los valores obtenidos en la enfermedad de Parkinson, que fueron de 49% y 88% para un punto de corte de 25/26 (Hoops et al., 2009), y siendo equiparables, o incluso algo mejores que los encontrados en otro estudio realizado con pacientes diagnosticados de EM (VPP 70% y VPN 77%) (Murphy, 2015). Por tanto, el MoCA Test parece identificar mejor el deterioro cognitivo asociado a la EM que el relacionado con la enfermedad de Parkinson.

En el caso de querer comparar dos pruebas diagnósticas diferentes, o para extrapolar resultados de otros estudios a datos propios, los valores predictores no son índices útiles por su inevitable dependencia de la prevalencia de los trastornos que se quieren detectar, que pueden variar, incluso, entre diferentes muestras de pacientes. Ante estas situaciones, sería recomendable la determinación de otros índices de valoración, como la razón de probabilidad o el cociente de probabilidades (Dujardin et al., 1994), que miden el cambio de probabilidad de un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la presencia o ausencia de enfermedad. Según los niveles de referencia del *“Evidence-based Medicine Working Group”* (tabla 7), los cocientes de probabilidad pre-test positivos y negativos de MoCA Test que hemos obtenido (12,4 y 0,09, respectivamente) han sido relevantes. Nuestro estudio es el primero que determina estos valores, por lo que es posible compararlos con la literatura previa. De igual manera, mediante el nomograma de Fagan hemos obtenido las probabilidades post-test. La probabilidad post-test positiva ha sido de 73%, es decir, el 73% de los pacientes con resultado positivo presentan deterioro cognitivo asociado a la EM, y la

probabilidad post-test negativa de 3%, es decir, solamente el 3% de los pacientes sanos han sido etiquetados como que presentan deterioro cognitivo. Estos valores tampoco se han determinado previamente para el MoCA test, por lo que no podemos compararlos con otros estudios. Estos resultados los hemos reafirmado con un valor de ORD de 137,8. Recordemos que la ORD es la razón de la *odds* o probabilidad de estar enfermo si el resultado de la prueba es positivo con respecto a la *odds* o probabilidad de no estar enfermo si la prueba da un resultado negativo (Glas et al., 2003). Un valor mayor de 1 indica capacidad discriminativa entre sanos y enfermos, que será mayor cuanto mayor sea el valor. Con todos estos datos, podemos concluir que el MoCA test aporta una buena capacidad discriminativa entre los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la EM frente a los que no lo tienen.

Todas estas premisas son verdaderas en el caso de una prueba con un resultado dicotómico (presencia/ausencia de deterioro cognitivo). En nuestro caso, al utilizar también un parámetro numérico con puntos de corte definidos a través de la curva ROC, cada uno de ellos acompañado por un conjunto de pares correspondientes de sensibilidad y especificidad, el área bajo la curva (AUC) es el mejor indicador de la capacidad predictiva del test y, además, es independiente de la prevalencia de la enfermedad (Manterola, 2009). Nosotros hemos obtenido un AUC de 0,96, indicando una alta precisión diagnóstica, incluso superior a la obtenida en otros estudios (Murphy, 2015). Los puntos de corte que mejores valores de sensibilidad y especificidad han mostrado para el MoCA Test son el 25 y el 26, por lo que consideramos que una puntuación por debajo de 26 es indicativa de deterioro cognitivo, coincidiendo con el punto de corte de los estudios de validación de la escala (Nasreddine et al., 2005).

Hemos mostrado que existe una diferencia en el tiempo medio de administración del MoCA Test (8 minutos) frente a la BNB (18 minutos). El menor tiempo de administración, junto con los excelentes valores de precisión diagnóstica obtenidos, similares a los ya obtenidos en otras enfermedades (Nasreddine et al., 2005, Chou et al., 2010, Dalrymple-Alford et al., 2010, Gill et al., 2008, Hoops et al., 2009), hacen del

MoCA Test un buen método de cribado del deterioro cognitivo asociado a la EM (Villarejo and Puertas-Martin, 2011).

VII.2. PERCEPCIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ESTADO COGNITIVO

Se ha denominado metacognición al funcionamiento cognitivo percibido por uno mismo, y se ha analizado en una gran variedad de grupos de población incluyendo ancianos, pacientes diagnosticados de cáncer, pacientes con traumatismo cerebral, pacientes diagnosticados de fibromialgia o síndrome de fatiga crónica y en la EM (Benedict et al., 2008). La percepción del paciente sobre su funcionamiento cognitivo está influenciada, por el estado emocional (Akbar et al., 2011), fundamentalmente por los niveles de depresión y de ansiedad. Un estudio reciente (Beier et al., 2015) ha mostrado que todas las variables psicosociales analizadas (fatiga, depresión, estrés percibido, ansiedad, dolor, somnolencia diurna) se correlacionaban con la metacognición, especialmente la fatiga y la ansiedad.

Con el desarrollo del MSNQ (*Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire*) se ha comprobado que existe una correlación débil o ausente entre el déficit cognitivo subjetivo y el objetivado en diferentes test neuropsicológicos, y que este déficit subjetivo tiene más relación, como hemos comentado, con un trastorno depresivo subyacente (Akbar et al., 2011). Aproximadamente la mitad (47%) de los pacientes evaluados en un estudio que incluía pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR) y formas progresivas (Rosti-Otajarvi et al., 2014) fallaban en la determinación de su déficit cognitivo, influenciados por diferentes trastornos de ánimo (depresión y ansiedad fundamentalmente), la carga psicológica que supone la enfermedad y la calidad de vida. La discordancia resultó ser particularmente marcada en los pacientes con formas progresivas de la enfermedad. Varios trabajos coinciden con estos hallazgos, puesto que los pacientes con EM que padecen síntomas depresivos y fatiga sobrevaloran sus dificultades cognitivas (Carone et al., 2005). De hecho, las quejas cognitivas subjetivas se correlacionan más con la depresión que con el funcionamiento neuropsicológico objetivo (Julian et al., 2007). Los resultados de nuestro estudio están en línea con estos datos, con valores bajos y no significativos en todas la medidas de

precisión diagnóstica, corroborando que la percepción del paciente de su situación cognitiva difiere de la real (Gold et al., 2003) y que, además, se ve afectada por los niveles de depresión y de fatiga.

VII.3. DETECCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO POR PARTE DEL NEURÓLOGO

El diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas y de las demencias es, a día de hoy, eminentemente clínico. Los criterios diagnósticos propuestos por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992 y por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) en 1994 definen la demencia como el desarrollo de múltiples déficits cognitivos con interferencia funcional, que se manifiesta por alteración o deterioro de la memoria y, al menos, otro de los dominios cognitivos (lenguaje, praxis, gnosia y función ejecutiva). De igual forma, clásicamente, se ha considerado el deterioro cognitivo leve como un síndrome caracterizado por la presencia de un déficit en el rendimiento de la memoria más acentuado del que cabría esperar como consecuencia de la edad, y que no llega a repercutir en las actividades de la vida diaria (Petersen et al., 1999). Una de las limitaciones de ambas definiciones es la necesidad de afectación de la memoria, lo que excluiría a pacientes con deterioros cognitivos de perfil subcortical. Por este motivo los criterios se han modificado, requiriéndose afectación de una o más funciones cognitivas (Albert et al., 2011) en el caso del deterioro cognitivo leve, y dos o más dominios cognitivos en el caso de la demencia (McKhann et al., 2011), sin que sea necesaria la pérdida de memoria en ninguno de ellos.

Ante un paciente con posible deterioro cognitivo el neurólogo se ve obligado a la realización de una anamnesis detallada, tanto del paciente como de un informador fiable, y de una exploración neurológica completa. Además, si a partir de esta valoración inicial el neurólogo mantiene la sospecha clínica de deterioro cognitivo, se debe recurrir a test que demuestren, de una manera objetiva, que el paciente presenta déficits en una o más áreas cognitivas. Apenas se ha analizado la precisión

diagnóstica del neurólogo cuando deriva a pacientes de EM para estudio neuropsicológico con la sospecha clínica de deterioro cognitivo. En un estudio publicado recientemente (Romero et al., 2015), la sensibilidad de la valoración inicial del neurólogo, basada en la anamnesis y la exploración, fue tan sólo del 44%. En nuestro medio la sensibilidad del neurólogo para la detección del deterioro cognitivo asociado a la EM ha sido algo mejor, aunque se mantiene en niveles relativamente bajos (63%), con una buena especificidad (93%). Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que el estudio comentado se basó en la derivación de neurólogos generales, no especializados en patología desmielinizante. No obstante, con ambos resultados queda patente la necesidad de realizar pruebas de cribado de deterioro cognitivo con el fin de conseguir una mayor exactitud diagnóstica y llevar a cabo una derivación más acertada.

VII.4. REPRESENTATIVIDAD Y CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La muestra seleccionada se caracteriza por una proporción de mujeres del 61,5%, y una edad media de 41,7 años en el momento del estudio. La distribución por sexo se ajusta a la distribución global de la EM, con una predilección por el sexo femenino. Además en nuestra muestra predominaron los pacientes jóvenes, con diagnóstico reciente de la enfermedad. La edad media de los pacientes de nuestra muestra en el momento del diagnóstico ha sido de 32 años, similar a la obtenida en un estudio longitudinal que incluyó a más de 1500 pacientes en el que la edad media al diagnóstico se situó en torno a los 30 años (Confavreux and Vukusic, 2006a, Confavreux and Vukusic, 2006b). En términos generales, nuestros pacientes tenían un nivel educativo medio, de modo que un 46,2% habían cursado bachillerato o formación profesional. Eran pocos los pacientes que habían accedido a estudios superiores, como corresponde a una zona metropolitana con un nivel socioeconómico medio-bajo .

El Hospital Universitario Infanta Leonor lleva en funcionamiento desde febrero de 2008, lo que explica que nuestra muestra se corresponda con una población de reciente diagnóstico (tiempo medio desde el diagnóstico de 8,5 años) y que nuestros pacientes se hayan presentado con un grado leve de discapacidad (puntuación media en la *Expanded Disability Status Score* [EDSS] de 1,6). El grado de discapacidad ha sido más bajo que en otras series que han mostrado puntuaciones medias de la EDSS de 2 o 2,5 (Yildiz et al., 2014, Benedict, 2005), aunque superior a la de algunos trabajos que sólo han incluido a pacientes diagnosticados en los 5 años previos (Glanz et al., 2007, Baysal Kirac et al., 2014) y que han mostrado puntuaciones medias de la EDSS entre 0 y 1,3. El 7,7% de nuestros pacientes presentaban un síndrome neurológico aislado (SNA) y el 80,8% tenían EM remitente-recurrente (EMRR). La prevalencia de formas progresivas fue algo inferior a lo descrito clásicamente (Lublin and Reingold, 1996), con un 9,6% de pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP) y un 1,9% de pacientes con EM primaria progresiva (EMPP). Esta proporción baja de pacientes con formas progresivas es esperable en una población de reciente diagnóstico. Esto no nos parece una limitación para el estudio, puesto que el deterioro cognitivo asociado a la EM aparece incluso en estadios precoces de la enfermedad.

Por otro lado, la prevalencia de depresión fue del 14,6% y la de depresión grave del 2,1%, situándose en niveles similares a los de otros estudios (Tellez et al., 2005, Labiano-Fontcuberta et al., 2014). Un 31,3 % de los pacientes padecían ansiedad, también en consonancia con lo publicado en otros trabajos. Los trabajos enfocados específicamente al análisis de este síntoma muestran una elevada prevalencia de trastornos ansiosos en los pacientes con EM, estimándose un riesgo cercano al 40% (Korostil and Feinstein, 2007). La prevalencia de ansiedad en la EM es superior a la de otras enfermedades crónicas con sintomatología ansiosa reconocida, como la diabetes (Grigsby et al., 2002) o la epilepsia (Manchanda et al., 1996), por lo que su detección debería implementarse en las consultas de neurología de manera rutinaria.

En cuanto a la calidad de vida, nuestra muestra ha mostrado puntuaciones relativamente elevadas, tanto en el Cuestionario de calidad de vida para la EM de 54 ítems (MSQoL-54) como en el *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS). En la

escala MSQoL-54, nuestros pacientes disfrutaban de una mejor calidad de vida en la vertiente mental (puntuación media de 73) que en la vertiente física (puntuación media de 69), como es esperable en una enfermedad que produce fundamentalmente discapacidad física. En la escala FAMS, hemos obtenido una puntuación media de 132, permaneciendo las puntuaciones obtenidas en cada subescala (movilidad, síntomas, estado emocional, estado de ánimo general, actividad mental/fatiga y ambiente social-familiar) en niveles relativamente altos, en consonancia con lo obtenido en la escala MSQoL-54. Ambos resultados eran los esperables en la muestra de pacientes estudiada, con niveles de discapacidad leves o moderados. Aunque las puntuaciones elevadas en la escala EDSS se correlacionan con peores puntuaciones en diversas escalas de calidad de vida (Brunet et al., 1996), también es posible observar que en los estadios más precoces de la enfermedad los pacientes expresen una peor calidad de vida (Pfenning et al., 1999). Esto es así porque el paciente, al comienzo de la enfermedad, está más afectado por los factores emocionales derivados del impacto producido por el diagnóstico. A medida que la enfermedad progresa, las áreas de interés de los pacientes se desplazan hacia la adaptación y la repercusión de la enfermedad en su estado mental.

VII.5. PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Para el diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la EM hemos adoptado unos criterios estrictos, requiriendo una puntuación por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) en al menos dos subescalas y/o en la puntuación total de la BNB. Con estas premisas, hemos encontrado un porcentaje de pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo del 21,2% según la escala BNB. Por otra parte, según el MoCA Test, y con el punto de corte establecido en 26, un 25% de nuestros pacientes presentaban deterioro cognitivo. Por tanto, atendiendo a nuestros datos, entre uno de cada cuatro y uno de cada cinco pacientes con EM presentan ya deterioro cognitivo en los primeros años desde el diagnóstico. La prevalencia de deterioro cognitivo obtenida con el MoCA Test se sitúa algo más próxima a lo publicado previamente en la literatura (Amato et

al., 2001), que cifra entre un 24 y un 29% el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo entre los que tienen diagnóstico reciente de SNA o EMRR y discapacidad leve. Hay también trabajos realizados en EMRR con una duración media de entre 6 y 7 años y discapacidad leve que encuentran una prevalencia del 40% de disfunción cognitiva (Strober et al., 2014, Reuter et al., 2011), aunque utilizan unos criterios más laxos, al establecer la presencia de deterioro cognitivo con una puntuación por debajo de 1,5 DE en dos 2 más test. Por otra parte, los resultados encontrados en nuestro trabajo, tanto con el MoCA Test como con la BNB, son similares a los observados por Patti et al (Patti et al., 2009) en un estudio que incluía a 550 pacientes con discapacidad leve y que demostró una prevalencia de deterioro cognitivo del 22% con el empleo de la escala BRB-N (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological test*) de Rao, tomando como deterioro cognitivo la puntuación por debajo de 1 DE en tres de los test que componen la BRB-N. También son similares a los encontrados por Fischer (Fischer et al., 2014) en un análisis sistemático de 70 estudios llevados a cabo con diversos test y con diferentes definiciones de deterioro cognitivo, en el que se estimó una prevalencia de deterioro cognitivo del 20-36% entre los pacientes con diagnóstico reciente de EM.

La variabilidad entre estudios podría ser debido a varios factores. Por un lado, la propia definición de lo que se entiende por deterioro cognitivo. Existen varias estrategias para la definición del deterioro cognitivo asociado a la EM, como se puede observar en la tabla 27, que en resumen son (Fischer et al., 2014): a) número crítico de parámetros anormales: los puntos de corte para la anormalidad varían entre 1 y 2 DE (generalmente entre 1,5 y 2) por debajo de la media poblacional en un número determinado de test, que es diferente en función de la batería diagnóstica empleada; b) puntuación total: la formación de índices compuestos, como por ejemplo la media de puntuaciones totales normalizadas, o las medias de las puntuaciones normalizadas de escalas específicas en diferentes dominios; y c) empleo de criterios combinados: mediante la combinación de índices compuestos y el número de parámetros anormales (por debajo de entre 1 y 2 DE), que sería una sumación de a) y b). En nuestro estudio hemos utilizado la tercera estrategia, definiendo el deterioro cognitivo como una puntuación por debajo de 2 DE en dos subescalas o en la puntuación total,

con una prevalencia de 21,2%. No obstante, cuando somos más flexibles y consideramos la presencia de deterioro cognitivo en aquellos pacientes que tienen una puntuación por debajo de 2 DE en un solo dominio afectado, este porcentaje asciende al 38%, más cercano a lo publicado en pacientes con discapacidad leve y una media de 6 o 7 años tras el diagnóstico (Strober et al., 2014, Reuter et al., 2011).

Tabla 27. Diferentes criterios diagnósticos de deterioro cognitivo asociado a la EM.

Estudio	Definición de deterioro cognitivo	Batería neuropsicológica empleada	Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo
(Baumstarck-Barrau et al., 2011) 141 pacientes con EM	Puntuación por debajo 2 DE en tres de ocho subescalas	BRB-N	37%
(Baysal Kirac et al., 2014) 181 pacientes con SNA o EMRR de <2 años de duración	Puntuación por debajo 2 DE en cuatro de siete test	Batería de múltiples test, incluyendo PASAT, TMT, <i>Stroop test</i> , RAVLT	19.6 %
(Glanz et al., 2007) 92 pacientes con SNA o EMRR de <3 años de duración	Puntuaciones por debajo de 1,5 DE en una o dos subescalas	BRB-N	49%
(Glanz et al., 2010) 92 pacientes con SNA o EMRR de <3 años de duración	Puntuaciones por debajo de 1,5 DE en una subescalas	BRB-N (versión reducida de 4 subescalas)	46 %
(Smestad et al., 2010) 84 pacientes con EM	Puntuaciones por debajo de 1,5 DE en al menos un subtest, en dos de los cuatro dominios estudiado	Batería de múltiples test para estudiar 4 dominios, incluyendo PASAT, SDMT, <i>Stroop test</i> , WAIS-III	48 %

EM: Esclerosis Múltiple; DE: Desviación estándar; SNA: síndrome neurológico aislado; EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente; BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; TMT: *Trail Making Test*; RAVLT: *Rey Auditory and Verbal Learning Test*; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

Las baterías diagnósticas empleadas para el diagnóstico de deterioro cognitivo también pueden condicionar los resultados. Aunque la mayoría emplean la BRB-N (tabla 27) y la MACFIMS, un porcentaje no desdeñable de estudios (38,5%) emplean

otras baterías no estandarizadas para la detección del deterioro cognitivo asociado a la EM (Fischer et al., 2014).

La prevalencia de deterioro cognitivo que hemos obtenido entre nuestros pacientes, discretamente inferior a la de otros estudios, podría también estar influenciada por el escaso tiempo de evolución de la enfermedad de nuestra muestra y la escasa representación de las formas progresivas de la enfermedad. En todo caso, los pacientes con discapacidad grave, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayor afectación física, y probablemente cognitiva, suelen asociar déficits visuales o manipulativos (incapacidad para escribir) que impiden la realización correcta de los test.

De todo esto se deduce la importancia de homogeneizar la definición de deterioro cognitivo asociado a la EM, así como las herramientas utilizadas para su diagnóstico.

VII.6. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON EL TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE, EL GRADO DE DISCAPACIDAD Y LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen datos discordantes sobre la relación del deterioro cognitivo con el grado de discapacidad, la presencia de fatiga y depresión, la duración de la enfermedad y el tipo de EM.

Nosotros hemos encontrado una correlación entre el grado de discapacidad y la presencia de deterioro cognitivo, al igual que en otros estudios. Los pacientes con afectación de la marcha (EDSS > 4) y formas progresivas de la enfermedad tienen con frecuencia mayor afectación cognitiva (Planche et al., 2015, Borghi et al., 2013, Lynch et al., 2005), independientemente de la duración de la enfermedad (Planche et al., 2015, Borghi et al., 2013, Lynch et al., 2005).

En un primer análisis no encontramos relación entre la presencia de deterioro cognitivo y la duración de la enfermedad, al igual que ha ocurrido en otros estudios

(Lynch et al., 2005). Sin embargo, al ajustar la duración de la enfermedad por el tipo de EM, hemos detectado una mayor presencia de deterioro cognitivo en la EMPP que en las restantes formas de la enfermedad. Se piensa que el curso de la enfermedad juega un papel fundamental e independiente en la presencia de deterioro cognitivo asociado a la EM (Planche et al., 2015, Ruet et al., 2013a), sobre todo en las formas progresivas de la enfermedad. No obstante la muestra de pacientes con formas progresivas en nuestro estudio es muy pequeña y estos resultados habría que tomarlos con cautela.

También hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa con los años de escolarización, como ocurrió en el estudio de validación de la BNB (Duque et al., 2012), de tal manera que un mayor nivel educativo podría ser un factor protector para el desarrollo del deterioro cognitivo asociado a la EM (Planche et al., 2015). Últimamente, el concepto de reserva cognitiva, inicialmente desarrollado e introducido en el contexto de la enfermedad de Alzheimer (Schmand et al., 1997, Verghese et al., 2003), se ha extendido y ha investigado en pacientes con EM (Amato et al., 2013, Sumowski et al., 2010, Sumowski, 2015). La hipótesis de la reserva cognitiva postula que existen factores genéticos así como factores ambientales derivados de las experiencias de la vida (enriquecimiento intelectual, logros educativos y actividades ocupacionales) que contribuyen a la reserva contra el deterioro cognitivo. Varios estudios realizados en pacientes con EM han demostrado que el enriquecimiento intelectual atenúa el efecto negativo de la carga de lesiones de la EM (lesiones de sustancia blanca en T2 y atrofia cerebral) sobre el estado cognitivo, en particular sobre la memoria (Sumowski et al., 2013). Además, algunos estudios longitudinales que se han realizado recientemente ponen de manifiesto que el nivel educativo es un componente de la reserva cognitiva y que protege frente al deterioro cognitivo asociado a la EM (Sumowski et al., 2014, Benedict and Zivadinov, 2011). Resulta imprescindible, por otro lado, el ajuste de los valores obtenidos en los diferentes tests según el nivel educacional, como queda contemplado en la administración del MoCA test, mediante la adición de un punto al resultado final cuando los estudios son inferiores a 12 años.

VII.7. RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD, LA FATIGA Y LA CALIDAD DE VIDA

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la presencia de ansiedad, fatiga o depresión podrían ser factores de confusión a la hora de diagnosticar la presencia de deterioro cognitivo, el efecto es más acusado en la percepción del propio paciente sobre su disfunción cognitiva.

La interacción y causalidad entre fatiga y alteraciones cognitivas en la EM permanece abierta a debate: ¿la fatiga causa déficits cognitivos o viceversa?. Los resultados son contradictorios. Al igual que sucede en nuestro estudio, algunos trabajos no encuentran relación entre la fatiga (medida por diferentes escalas autocumplimentadas) y el trastorno cognitivo (Morrow et al., 2009), mientras que otros sólo encuentran relación entre la fatiga y la alteración en la velocidad de procesamiento (Andreasen et al., 2010). Sin embargo, sí parece existir una mayor “fatiga cognitiva” (disminución en el rendimiento cognitivo) cuando los pacientes con EM se someten a sesiones de estudios neuropsicológicos de varias horas en comparación con sujetos sanos (Krupp and Elkins, 2000). En algunos estudios en los que se observa una relación entre fatiga y deterioro cognitivo, ésta se ve influenciada por la sintomatología depresiva (Diamond et al., 2008).

También resulta compleja la relación entre depresión y deterioro cognitivo, puesto que la fatiga es un síntoma clave en el diagnóstico de la depresión. En general, más de la mitad de las personas con EM padece algún grado de trastorno del ánimo depresivo, lo que viene motivado por cuestiones tan variadas como la aceptación de la enfermedad y las estrategias de afrontamiento, los rasgos de la personalidad y el grado de discapacidad alcanzado. Como hemos comentado, la coexistencia de sintomatología depresiva resta validez a la anamnesis que pueda realizarse sobre los problemas cognitivos, aunque los pacientes que son conscientes de su deterioro cognitivo pueden tener más ansiedad y depresión.

En consonancia con el estudio de Smestad (Smestad et al., 2010), nosotros no hemos detectado ninguna relación estadísticamente significativa entre la depresión o la fatiga

y el deterioro cognitivo. Otros autores (Borghi et al., 2013) sí encuentran una asociación, en pacientes con formas de EMRR, del deterioro cognitivo con la fatiga y la depresión, aunque no con la ansiedad. Tampoco hemos observado relación entre el deterioro cognitivo y el grado de ansiedad. Sin embargo, sí que hemos obtenido mayores puntuaciones en las escalas de depresión y fatiga en los pacientes con quejas cognitivas. Esto puede deberse a que los pacientes con trastornos de ánimo (depresión y ansiedad fundamentalmente) tienden a sobrevalorar sus dificultades cognitivas (Carone et al., 2005) y que las quejas cognitivas subjetivas se correlacionan más con la depresión y la ansiedad que con el funcionamiento neuropsicológico objetivo (Julian et al., 2007).

Como venimos comentando a lo largo de este trabajo, en las últimas décadas hemos asistido a una expansión considerable de la literatura sobre el deterioro cognitivo asociado a la EM. Sin embargo, en muy pocos trabajos se ha analizado la relación del deterioro cognitivo con la calidad de vida de los pacientes, y los resultados obtenidos resultan contradictorios.

Existen trabajos de hace una década que encuentran una fuerte relación entre la presencia de deterioro cognitivo y la obtención de peores puntuaciones en la calidad de vida de pacientes con deterioro cognitivo (Benito-Leon et al., 2002, Gold et al., 2003), aunque utilizan cuestionarios de vida genéricos y herramientas de deterioro cognitivo poco sensibles para la detección de deterioro cognitivo en EM (*Mini Mental State Examination* [MMSE] y *Multiple Sclerosis Functional Composite* [MSFC]). Sin embargo, y como sucede en nuestro estudio, otros autores no han encontrado ninguna relación, o las que encuentran son débiles y no significativas, ni en pacientes diagnosticados recientemente, con EMRR, ni en formas progresivas, e incluso utilizando diferentes criterios de deterioro cognitivo (Rao et al., 1991b, Glanz et al., 2010, Baumstarck-Barrau et al., 2011). Tampoco un estudio de Benedict (Benedict et al., 2005) encuentra relación entre las subescalas mental y física de la MSQoL-54 y las alteraciones cognitivas. La medición de la calidad de vida es subjetiva y, en parte, depende de la felicidad general del paciente, que obviamente se encuentra en el otro lado de la depresión. Así, la capacidad cognitiva puede tener poco que ver con el

sentido del paciente de satisfacción global de su vida en la EM. De hecho existe un subgrupo de pacientes que presentan un deterioro cognitivo grave y, a pesar de ello, continúan indiferentes a sus circunstancias.

VII.8. IMPLICACIONES EN LA PRACTICA CLÍNICA

El deterioro cognitivo puede afectar a un número significativo de pacientes con EM, y puede tener importantes repercusiones en las actividades de la vida diaria, incluyendo el empleo, las interacciones sociales, y la independencia funcional. Aunque en los últimos años el neurólogo presta más atención a la detección del deterioro cognitivo asociado a la EM, la exploración neurológica rutinaria sigue siendo muy poco sensible (Romero et al., 2015).

La exploración cognitiva en la EM, tradicionalmente, se lleva a cabo con tests que consumen mucho tiempo y que son complicados de interpretar (BRB-N y MACFIMS), por lo que se hace imperiosa la necesidad de herramientas de cribado para la detección del deterioro cognitivo en estos pacientes.

Nuestro estudio tiene la particularidad de ser el primer trabajo que se lleva a cabo en España sobre este tema, de seguir las guías de validación de nuevas herramientas diagnósticas (Bossuyt et al., 2003, Bossuyt et al., 2015) y de presentar un diseño diferente a la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha. Hemos mostrado que el MoCA test posee una excelente sensibilidad y especificidad, con unos buenos valores de probabilidad post-test, por lo que se postula como una herramienta de cribado útil en la práctica clínica para la detección de deterioro cognitivo en pacientes con EM, fácil de utilizar, con mayor brevedad y eficiencia. Esto hace posible su implementación en la consulta cotidiana tanto para la orientación inicial del diagnóstico del deterioro cognitivo asociado a la EM como para su seguimiento. No tratamos de que esta herramienta sustituya a las herramientas diagnósticas actuales sino de que, con un adecuado cribado, podamos evitar derivaciones innecesarias para la realización de estudios neuropsicológicos diagnósticos complejos.

VII.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LINEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Debemos reconocer que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, para la validación del MoCA Test hemos realizado una comparación con la BNB, y no con los tests neuropsicológicos estándar (MACFIMS, BRB de Rao), ya que estos tests requieren de un neuropsicólogo experto para su correcta interpretación. En todo caso, se ha demostrado que las puntuaciones de la BNB tienen una muy buena correlación con la escala BRB de Rao (Duque et al., 2012). En segundo lugar, todos los pacientes se reclutaron en una consulta de enfermedades desmielinizantes, y no en una consulta de neurología general o en el conjunto de la población, lo que puede suponer una limitación a la hora de generalizar nuestros resultados. Por otro lado, y dadas las características del centro donde se ha llevado a cabo el estudio, nuestra muestra es representativa de una población con diagnóstico reciente de la enfermedad y con pocos pacientes con una discapacidad grave. No obstante, con los buenos resultados obtenidos en este tipo de población, queda patente la utilidad del MoCA test como herramienta de cribado de deterioro cognitivo asociado a la EM en etapas precoces de la enfermedad.

De cara al futuro, sería interesante llevar a cabo un estudio multicéntrico, con inclusión de pacientes con todas las formas clínicas y todos los estadios de la enfermedad, para estudiar la validez diagnóstica del MoCA Test con respecto a las baterías BRB-R o MACFIMS. Para ello no sólo sería necesario contar con la participación de varios centros sino también con personal especializado en neuropsicología.

VIII. CONCLUSIONES

1. La escala cognitiva de Montreal (MoCA Test) ha mostrado ser una herramienta válida y fiable como método de cribado del deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple (EM).
2. Según la Bateria Neuropsicológica Breve (BNB) y con la utilización de criterios psicométricos restrictivos, la prevalencia de deterioro cognitivo en la muestra se situó en el 21,2%. Según el MoCA Test, dicha prevalencia fue del 25%.
3. El deterioro cognitivo medido por la BNB se relacionó de forma independiente con el nivel educativo, el tipo de EM y el grado de discapacidad medido por la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). En cambio, no se encontraron diferencias en función del sexo de los pacientes, la edad en el momento del diagnóstico, la edad en el momento del estudio o la duración de la enfermedad.
4. No se ha detectado una asociación significativa entre la presencia de deterioro cognitivo medido por la BNB y los niveles de depresión, ansiedad o fatiga. Tampoco se ha encontrado asociación entre el deterioro cognitivo y la calidad de vida.
5. La percepción de los pacientes sobre su situación cognitiva difiere del diagnóstico de deterioro cognitivo según la escala BNB. En nuestros pacientes, las quejas cognitivas subjetivas se han relacionado con los niveles de depresión y de fatiga.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- AARSLAND, D. & KARLSEN, K. 1999. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep*, 1, 61-8.
- ACHIRON, A., CHAPMAN, J., MAGALASHVILI, D., DOLEV, M., LAVIE, M., BERCOVICH, E., POLLIACK, M., DONIGER, G. M., STERN, Y., KHILKEVICH, O., MENASCU, S., HARARAI, G., GUREVICH, M. & BARAK, Y. 2013. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8, e71058.
- ACHIRON, A., POLLIACK, M., RAO, S. M., BARAK, Y., LAVIE, M., APPELBOIM, N. & HAREL, Y. 2005. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 744-9.
- AKBAR, N., HONARMAND, K. & FEINSTEIN, A. 2011. Self-assessment of cognition in Multiple Sclerosis: the role of personality and anxiety. *Cogn Behav Neurol*, 24, 115-21.
- ALBERT, M., ANTEL, J., BRUCK, W. & STADELMANN, C. 2007. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 17, 129-38.
- ALBERT, M. S., DEKOSKY, S. T., DICKSON, D., DUBOIS, B., FELDMAN, H. H., FOX, N. C., GAMST, A., HOLTZMAN, D. M., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., SNYDER, P. J., CARRILLO, M. C., THIES, B. & PHELPS, C. H. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-9.
- AMATO, M. P., PONZIANI, G., SIRACUSA, G. & SORBI, S. 2001. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58, 1602-6.
- AMATO, M. P., PORTACCIO, E., GORETTI, B., ZIPOLI, V., HAKIKI, B., GIANNINI, M., PASTO, L. & RAZZOLINI, L. 2010. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 31, S211-4.

- AMATO, M. P., RAZZOLINI, L., GORETTI, B., STROMILLO, M. L., ROSSI, F., GIORGIO, A., HAKIKI, B., GIANNINI, M., PASTO, L., PORTACCIO, E. & DE STEFANO, N. 2013. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 80, 1728-33.
- AMATO, M. P., ZIPOLI, V., GORETTI, B., PORTACCIO, E., DE CARO, M. F., RICCHIUTI, L., SIRACUSA, G., MASINI, M., SORBI, S. & TROJANO, M. 2006a. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*, 253, 1054-9.
- AMATO, M. P., ZIPOLI, V. & PORTACCIO, E. 2006b. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 245, 41-6.
- AMATO, M. P., ZIPOLI, V. & PORTACCIO, E. 2008. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 8, 1585-96.
- ANDREASEN, A. K., SPLIID, P. E., ANDERSEN, H. & JAKOBSEN, J. 2010. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 17, 212-8.
- ANGELINI, D. F., SERAFINI, B., PIRAS, E., SEVERA, M., COCCIA, E. M., ROSICARELLI, B., RUGGIERI, S., GASPERINI, C., BUTTARI, F., CENTONZE, D., MECHELLI, R., SALVETTI, M., BORSELLINO, G., ALOISI, F. & BATTISTINI, L. 2013. Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS Pathog*, 9, e1003220.
- ARNETT, P. & FORN, C. 2007. [Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*, 44, 166-72.
- AUNG, L. L., MOURADIAN, M. M., DHIB-JALBUT, S. & BALASHOV, K. E. 2015. MMP-9 expression is increased in B lymphocytes during multiple sclerosis exacerbation and is regulated by microRNA-320a. *J Neuroimmunol*, 278, 185-9.

- AYMERICH, M., GUILLAMON, I., PERKAL, H., NOS, C., PORCEL, J., BERRA, S., RAJMIL, L. & MONTALBAN, X. 2006. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia*, 21, 181-7.
- BARAK, Y. & ACHIRON, A. 2006. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: findings from a two-wave screening project. *J Neurol Sci*, 245, 73-6.
- BARKHOF, F., BRUCK, W., DE GROOT, C. J., BERGERS, E., HULSHOF, S., GEURTS, J., POLMAN, C. H. & VAN DER VALK, P. 2003. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol*, 60, 1073-81.
- BARKHOF, F., DE JONG, R., SFIKAS, N., DE VERA, A., FRANCIS, G., COHEN, J. & GROUP, T. S. 2014. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20, 1704-13.
- BARKHOF, F., FILIPPI, M., MILLER, D. H., SCHELTENS, P., CAMPI, A., POLMAN, C. H., COMI, G., ADER, H. J., LOSSEFF, N. & VALK, J. 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120 (Pt 11), 2059-69.
- BARROSO, J., NIETO, A., OLIVARES, T., WOLLMANN, T. & HERNANDEZ, M. A. 2000. [Neuropsychological assessment in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*, 30, 985-8.
- BARTULOS IGLESIAS, M., MARZO SOLA, M. E., ESTRELLA RUIZ, L. A. & BRAVO ANGUIANO, Y. 2014. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia*.
- BAUMSTARCK-BARRAU, K., SIMEONI, M. C., REUTER, F., KLEMINA, I., AGHABABIAN, V., PELLETIER, J. & AUQUIER, P. 2011. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 11, 17.

- BAYSAL KIRAC, L., EKMEKCI, O., YUCEYAR, N. & SAGDUYU KOCAMAN, A. 2014. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol*, 2014, 637694.
- BEATTY, W. W. & GOODKIN, D. E. 1990. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*, 47, 297-301.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BEIER, M., AMTMANN, D. & EHDE, D. M. 2015. Beyond depression: Predictors of self-reported cognitive function in adults living with MS. *Rehabil Psychol*, 60, 254-62.
- BENEDICT, R. H. 2005. Effects of using same- versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 11, 727-36.
- BENEDICT, R. H., AMATO, M. P., BORINGA, J., BROCHET, B., FOLEY, F., FREDRIKSON, S., HAMALAINEN, P., HARTUNG, H., KRUPP, L., PENNER, I., REDER, A. T. & LANGDON, D. 2012. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*, 12, 55.
- BENEDICT, R. H., COOKFAIR, D., GAVETT, R., GUNTHER, M., MUNSCHAUER, F., GARG, N. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2006. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, 12, 549-58.
- BENEDICT, R. H., DUQUIN, J. A., JURGENSEN, S., RUDICK, R. A., FEITCHER, J., MUNSCHAUER, F. E., PANZARA, M. A. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2008. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler*, 14, 940-6.

- BENEDICT, R. H., FISCHER, J. S., ARCHIBALD, C. J., ARNETT, P. A., BEATTY, W. W., BOBHOLZ, J., CHELUNE, G. J., FISK, J. D., LANGDON, D. W., CARUSO, L., FOLEY, F., LAROCCA, N. G., VOWELS, L., WEINSTEIN, A., DELUCA, J., RAO, S. M. & MUNSCHAUER, F. 2002. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*, 16, 381-97.
- BENEDICT, R. H., MORROW, S., RODGERS, J., HOJNACKI, D., BUCELLO, M. A., ZIVADINOV, R. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2014. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20, 1745-52.
- BENEDICT, R. H., MUNSCHAUER, F., LINN, R., MILLER, C., MURPHY, E., FOLEY, F. & JACOBS, L. 2003. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler*, 9, 95-101.
- BENEDICT, R. H., WAHLIG, E., BAKSHI, R., FISHMAN, I., MUNSCHAUER, F., ZIVADINOV, R. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2005. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*, 231, 29-34.
- BENEDICT, R. H. & ZIVADINOV, R. 2011. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 7, 332-42.
- BENITO-LEON, J., MARTIN, E., VELA, L., VILLAR, M. E., FELGUEROSO, B., MARRERO, C., GUERRERO, A. & RUIZ-GALIANA, J. 1998. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand*, 98, 238-42.
- BENITO-LEON, J., MORALES, J. M. & RIVERA-NAVARRO, J. 2002. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*, 9, 497-502.
- BERG, J., LINDGREN, P., FREDRIKSON, S. & KOBELT, G. 2006. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S75-85.

- BJARTMAR, C., KINKEL, R. P., KIDD, G., RUDICK, R. A. & TRAPP, B. D. 2001. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 57, 1248-52.
- BJARTMAR, C. & TRAPP, B. D. 2003. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res*, 5, 157-64.
- BO, L. 2009. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 51-7.
- BO, L., GEURTS, J. J., MORK, S. J. & VAN DER VALK, P. 2006. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 183, 48-50.
- BO, L., GEURTS, J. J., VAN DER VALK, P., POLMAN, C. & BARKHOF, F. 2007. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 64, 76-80.
- BO, L., VEDELER, C. A., NYLAND, H. I., TRAPP, B. D. & MORK, S. J. 2003. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62, 723-32.
- BOBHOLZ, J. A. & RAO, S. M. 2003. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*, 16, 283-8.
- BORGHI, M., CAVALLO, M., CARLETTO, S., OSTACOLI, L., ZUFFRANIERI, M., PICCI, R. L., SCAVELLI, F., JOHNSTON, H., FURLAN, P. M., BERTOLOTTO, A. & MALUCCHI, S. 2013. Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 8, e69820.
- BOSSUYT, P. M., REITSMA, J. B., BRUNS, D. E., GATSONIS, C. A., GLASZIOU, P. P., IRWIG, L., LIJMER, J. G., MOHER, D., RENNIE, D., DE VET, H. C., KRESSEL, H. Y., RIFAI, N., GOLUB, R. M., ALTMAN, D. G., HOOFT, L., KOREVAAR, D. A., COHEN, J. F. & GROUP, S. 2015. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Clin Chem*, 61, 1446-52.

- BOSSUYT, P. M., REITSMA, J. B., BRUNS, D. E., GATSONIS, C. A., GLASZIOU, P. P., IRWIG, L. M., LIJMER, J. G., MOHER, D., RENNIE, D., DE VET, H. C. & STANDARDS FOR REPORTING OF DIAGNOSTIC, A. 2003. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem*, 49, 1-6.
- BRUNET, D. G., HOPMAN, W. M., SINGER, M. A., EDGAR, C. M. & MACKENZIE, T. A. 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci*, 23, 99-103.
- BSIBSI, M., PEFEROEN, L. A., HOLTMAN, I. R., NACKEN, P. J., GERRITSEN, W. H., WITTE, M. E., VAN HORSSSEN, J., EGGEN, B. J., VAN DER VALK, P., AMOR, S. & VAN NOORT, J. M. 2014. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN-gamma and alpha B-crystallin. *Acta Neuropathol*, 128, 215-29.
- BUFILL, E., BLESÁ, R., GALAN, I. & DEAN, G. 1995. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 577-81.
- CALABRESI, P. A., KIESEIER, B. C., ARNOLD, D. L., BALCER, L. J., BOYKO, A., PELLETIER, J., LIU, S., ZHU, Y., SEDDIGHZADEH, A., HUNG, S., DEYKIN, A. & INVESTIGATORS, A. S. 2014. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 13, 657-65.
- CAMPO-ARIAS, A. & OVIEDO, H. C. 2008. [Psychometric properties of a scale: internal consistency]. *Rev Salud Publica (Bogotá)*, 10, 831-9.
- CARONE, D. A., BENEDICT, R. H., MUNSCHAUER, F. E., 3RD, FISHMAN, I. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2005. Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J Int Neuropsychol Soc*, 11, 574-83.
- CASADO, V., MARTINEZ-YELAMOS, S., MARTINEZ-YELAMOS, A., CARMONA, O., ALONSO, L., ROMERO, L., MORAL, E., GUBIERAS, L. & ARBIZU, T. 2006. Direct and

indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*, 6, 143.

CASQUERO, P., VILLOSLADA, P., MONTALBAN, X. & TORRENT, M. 2001. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*, 20, 129-33.

CELLA, D. F., DINEEN, K., ARNASON, B., REDER, A., WEBSTER, K. A., KARABATSOS, G., CHANG, C., LLOYD, S., STEWARD, J. & STEFOSKI, D. 1996. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*, 47, 129-39.

CIFELLI, A., ARRIDGE, M., JEZZARD, P., ESIRI, M. M., PALACE, J. & MATTHEWS, P. M. 2002. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 52, 650-3.

COHEN, J. A., BARKHOF, F., COMI, G., HARTUNG, H. P., KHATRI, B. O., MONTALBAN, X., PELLETIER, J., CAPRA, R., GALLO, P., IZQUIERDO, G., TIEL-WILCK, K., DE VERA, A., JIN, J., STITES, T., WU, S., ARADHYE, S., KAPPOS, L. & GROUP, T. S. 2010. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 402-15.

COHEN, J. A., COLES, A. J., ARNOLD, D. L., CONFAVREUX, C., FOX, E. J., HARTUNG, H. P., HAVRDOVA, E., SELMAJ, K. W., WEINER, H. L., FISHER, E., BRINAR, V. V., GIOVANNONI, G., STOJANOVIC, M., ERTIK, B. I., LAKE, S. L., MARGOLIN, D. H., PANZARA, M. A., COMPSTON, D. A. & INVESTIGATORS, C.-M. I. 2012. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380, 1819-28.

COLES, A. J., TWYMAN, C. L., ARNOLD, D. L., COHEN, J. A., CONFAVREUX, C., FOX, E. J., HARTUNG, H. P., HAVRDOVA, E., SELMAJ, K. W., WEINER, H. L., MILLER, T., FISHER, E., SANDBRINK, R., LAKE, S. L., MARGOLIN, D. H., OYUELA, P., PANZARA, M. A., COMPSTON, D. A. & INVESTIGATORS, C.-M. I. 2012. Alemtuzumab for

- patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380, 1829-39.
- COMI, G., FILIPPI, M., MARTINELLI, V., CAMPI, A., RODEGHER, M., ALBERONI, M., SIRABIAN, G. & CANAL, N. 1995. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 132, 222-7.
- CONFAVREUX, C., O'CONNOR, P., COMI, G., FREEDMAN, M. S., MILLER, A. E., OLSSON, T. P., WOLINSKY, J. S., BAGULHO, T., DELHAY, J. L., DUKOVIC, D., TRUFFINET, P., KAPPOS, L. & GROUP, T. T. 2014. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13, 247-56.
- CONFAVREUX, C. & VUKUSIC, S. 2006a. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*, 129, 595-605.
- CONFAVREUX, C. & VUKUSIC, S. 2006b. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129, 606-16.
- CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., MOREAU, T. & ADELEINE, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343, 1430-8.
- COOK, S. D. 1990. *Handbook of multiple sclerosis*, New York, M. Dekker.
- COX, G. M., KITHCART, A. P., PITT, D., GUAN, Z., ALEXANDER, J., WILLIAMS, J. L., SHAWLER, T., DAGIA, N. M., POPOVICH, P. G., SATOSKAR, A. R. & WHITACRE, C. C. 2013. Macrophage migration inhibitory factor potentiates autoimmune-mediated neuroinflammation. *J Immunol*, 191, 1043-54.
- CUMMINGS, J. L. 1986. Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *Br J Psychiatry*, 149, 682-97.
- CUTTER, G. R., BAIER, M. L., RUDICK, R. A., COOKFAIR, D. L., FISCHER, J. S., PETKAU, J., SYNDULKO, K., WEINSHENKER, B. G., ANTEL, J. P., CONFAVREUX, C., ELLISON, G. W., LUBLIN, F., MILLER, A. E., RAO, S. M., REINGOLD, S., THOMPSON, A. &

- WILLOUGHBY, E. 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), 871-82.
- CHANG, A., NISHIYAMA, A., PETERSON, J., PRINEAS, J. & TRAPP, B. D. 2000. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *J Neurosci*, 20, 6404-12.
- CHANG, A., TOURTELLOTT, W. W., RUDICK, R. & TRAPP, B. D. 2002. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 346, 165-73.
- CHARCOTT, J. M. 1877. Lectures on the diseases of nervous system. *London: New Sydenham Society*.
- CHARD, D. T., GRIFFIN, C. M., PARKER, G. J., KAPOOR, R., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2002. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 125, 327-37.
- CHARIL, A., YOUSRY, T. A., ROVARIS, M., BARKHOF, F., DE STEFANO, N., FAZEKAS, F., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., SIMON, J. H., POLMAN, C. & FILIPPI, M. 2006. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol*, 5, 841-52.
- CHARLES, P., REYNOLDS, R., SEILHEAN, D., ROUGON, G., AIGROT, M. S., NIEZGODA, A., ZALC, B. & LUBETZKI, C. 2002. Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons: an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis? *Brain*, 125, 1972-9.
- CHARVET, L. 2015. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Multiple Sclerosis: Relation to Clinical Features. *J Mult Scler*, 2.
- CHEN, X., ZHANG, R., XIAO, Y., DONG, J., NIU, X. & KONG, W. 2015. Reliability and Validity of the Beijing Version of the Montreal Cognitive Assessment in the Evaluation of Cognitive Function of Adult Patients with OSAHS. *PLoS One*, 10, e0132361.

- CHIARAVALLOTI, N. D. & DELUCA, J. 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 1139-51.
- CHOU, K. L., AMICK, M. M., BRANDT, J., CAMICOLI, R., FREI, K., GITELMAN, D., GOLDMAN, J., GROWDON, J., HURTIG, H. I., LEVIN, B., LITVAN, I., MARSH, L., SIMUNI, T., TROSTER, A. I., UC, E. Y. & PARKINSON STUDY GROUP COGNITIVE/PSYCHIATRIC WORKING, G. 2010. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2501-7.
- DAGENAIS, E., ROULEAU, I., DEMERS, M., JOBIN, C., ROGER, E., CHAMELIAN, L. & DUQUETTE, P. 2013. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 40, 410-5.
- DALRYMPLE-ALFORD, J. C., MACASKILL, M. R., NAKAS, C. T., LIVINGSTON, L., GRAHAM, C., CRUCIAN, G. P., MELZER, T. R., KIRWAN, J., KEENAN, R., WELLS, S., PORTER, R. J., WATTS, R. & ANDERSON, T. J. 2010. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717-25.
- DALTON, C. M., CHARD, D. T., DAVIES, G. R., MISZKIEL, K. A., ALTMANN, D. R., FERNANDO, K., PLANT, G. T., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2004. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*, 127, 1101-7.
- DAMIAN, A. M., JACOBSON, S. A., HENTZ, J. G., BELDEN, C. M., SHILL, H. A., SABBAGH, M. N., CAVINESS, J. N. & ADLER, C. H. 2011. The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 31, 126-31.
- DARVESH, S. & FREEDMAN, M. 1996. Subcortical dementia: a neurobehavioral approach. *Brain Cogn*, 31, 230-49.
- DE STEFANO, N., NARAYANAN, S., FRANCIS, G. S., ARNAOUTELIS, R., TARTAGLIA, M. C., ANTEL, J. P., MATTHEWS, P. M. & ARNOLD, D. L. 2001. Evidence of axonal

- damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*, 58, 65-70.
- DEAN, G., ELIAN, M., DE BONO, A. G., ASCIAK, R. P., VELLA, N., MIFSUD, V. & AQUILINA, J. 2002. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 256-60.
- DEL SER, T., SANCHEZ-SANCHEZ, F., GARCIA DE YEBENES, M. J., OTERO, A. & MUNOZ, D. G. 2006. Validation of the seven-minute screen neurocognitive battery for the diagnosis of dementia in a Spanish population-based sample. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 454-64.
- DELUCA, G. C., YATES, R. L., BEALE, H. & MORROW, S. A. 2015. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol*, 25, 79-98.
- DIAMOND, B. J., JOHNSON, S. K., KAUFMAN, M. & GRAVES, L. 2008. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 23, 189-99.
- DIAZ-SANCHEZ, M., MAYRA GOMEZ-MORENO, S., ASUNCION MORALES-OTAL, M., RAMOS-GONZALEZ, A. & BENITO-LEON, J. 2010. Accuracy of MRI criteria for dissemination in space for the diagnosis of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*, 16, 576-80.
- DOMÉNECH, J. M. 2002. Fundamentos de diseño y estadística. Barcelona: Signo.
- DREW, M., TIPPETT, L. J., STARKEY, N. J. & ISLER, R. B. 2008. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*, 23, 1-19.
- DUJARDIN, B., VAN DEN ENDE, J., VAN GOMPEL, A., UNGER, J. P. & VAN DER STUYFT, P. 1994. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? *Eur J Epidemiol*, 10, 29-36.

- DUQUE, B., SEPULCRE, J., BEJARANO, B., SAMARANCH, L., PASTOR, P. & VILLOSLADA, P. 2008. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler*, 14, 947-53.
- DUQUE, P., IBANEZ, J., DEL BARCO, A., SEPULCRE, J., DE RAMON, E., FERNANDEZ-FERNANDEZ, O. & GRUPO DE ESTUDIO DE LA BATERIA NEUROPSICOLOGICA BREVE EN LA ESCLEROSIS, M. 2012. [Normalisation and validation of the Brief Neuropsychological Battery as the reference neuropsychological test in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*, 54, 263-70.
- DYMENT, D. A., EBERS, G. C. & SADOVNICK, A. D. 2004. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 3, 104-10.
- EDAN, G., MILLER, D., CLANET, M., CONFAVREUX, C., LYON-CAEN, O., LUBETZKI, C., BROCHET, B., BERRY, I., ROLLAND, Y., FROMENT, J. C., CABANIS, E., IBA-ZIZEN, M. T., GANDON, J. M., LAI, H. M., MOSELEY, I. & SABOURAUD, O. 1997. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 112-8.
- ESIRI, M. M., JOACHIM, C., SLOAN, C., CHRISTIE, S., AGACINSKI, G., BRIDGES, L. R., WILCOCK, G. K. & SMITH, A. D. 2014. Cerebral subcortical small vessel disease in subjects with pathologically confirmed Alzheimer disease: a clinicopathologic study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28, 30-5.
- FAGAN, T. J. 1975. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*, 293, 257.
- FERNANDEZ, O. 2005. Esclerosis múltiple. 2.^a ed. *McGraw Hill-Interamericana*.
- FERNANDEZ, O., ARROYO-GONZALEZ, R., RODRIGUEZ-ANTIGUEDAD, A., GARCIA-MERINO, J. A., COMABELLA, M., VILLAR, L. M., IZQUIERDO, G., TINTORE, M., OREJA-GUEVARA, C., ALVAREZ-CERMENO, J. C., MECA-LALLANA, J. E., PRIETO, J. M., RAMIO-TORRENTA, L., MARTINEZ-YELAMOS, S. & MONTALBAN, X. 2013. [Biomarkers in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*, 56, 375-90.

- FERNANDEZ, O., FERNANDEZ, V., BAUMSTARCK-BARRAU, K., MUNOZ, L., GONZALEZ ALVAREZ MDEL, M., ARRABAL, J. C., LEON, A., ALONSO, A., LOPEZ-MADRONA, J. C., BUSTAMANTE, R., LUQUE, G., GUERRERO, M., DI CANTOGNO, E. V., AUQUIER, P. & MUSIQO, L. S. G. O. S. 2011. Validation of the spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life (Musiqol) questionnaire. *BMC Neurol*, 11, 127.
- FERNANDEZ, O., LUQUE, G., SAN ROMAN, C., BRAVO, M. & DEAN, G. 1994. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology*, 44, 425-9.
- FERNANDEZ, O., MARTIN, R., ROVIRA, A., LLUFRIU, S., VIDAL-JORDANA, A., FERNANDEZ-SANCHEZ, V. E., ALVAREZ-CERMENO, J. C., IZQUIERDO, G., ARROYO-GONZALEZ, R., RODRIGUEZ-ANTIGUEDAD, A., CASANOVA-ESTRUCH, B. & MONTALBAN, X. 2014. Biomarkers in multiple sclerosis: an update for 2014. *Rev Neurol*, 58, 553-70.
- FEUILLET, L., REUTER, F., AUDOIN, B., MALIKOVA, I., BARRAU, K., CHERIF, A. A. & PELLETIER, J. 2007. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13, 124-7.
- FILIPPI, M. & ROCCA, M. A. 2010. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 31, S231-4.
- FISCHER, J. E., BACHMANN, L. M. & JAESCHKE, R. 2003. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*, 29, 1043-51.
- FISCHER, J. S., LAROCCA, N. G., MILLER, D. M., RITVO, P. G., ANDREWS, H. & PATY, D. 1999. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*, 5, 251-9.
- FISCHER, M., KUNKEL, A., BUBLAK, P., FAISS, J. H., HOFFMANN, F., SAILER, M., SCHWAB, M., ZETTL, U. K. & KOHLER, W. 2014. How reliable is the classification

- of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*, 343, 91-9.
- FISK, J. D., PONTEFRACT, A., RITVO, P. G., ARCHIBALD, C. J. & MURRAY, T. J. 1994. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 21, 9-14.
- FISNIKU, L. K., BREX, P. A., ALTMANN, D. R., MISZKIEL, K. A., BENTON, C. E., LANYON, R., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131, 808-17.
- FLACHENECKER, P., KUMPFEL, T., KALLMANN, B., GOTTSCHALK, M., GRAUER, O., RIECKMANN, P., TRENKWALDER, C. & TOYKA, K. V. 2002. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 8, 523-6.
- FOONG, J., ROZEWICZ, L., CHONG, W. K., THOMPSON, A. J., MILLER, D. H. & RON, M. A. 2000. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 247, 97-101.
- FOX, R. J., MILLER, D. H., PHILLIPS, J. T., HUTCHINSON, M., HAVRDOVA, E., KITA, M., YANG, M., RAGHUPATHI, K., NOVAS, M., SWEETSER, M. T., VIGLIETTA, V., DAWSON, K. T. & INVESTIGATORS, C. S. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1087-97.
- FROHMAN, E. M., RACKE, M. K. & RAINE, C. S. 2006. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*, 354, 942-55.
- GARCIA MERINO, A., FERNANDEZ, O., MONTALBAN, X., DE ANDRES, C. & ARBIZU, T. 2010. [Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy]. *Neurologia*, 25, 378-90.
- GEURTS, J. J. & BARKHOF, F. 2008. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 841-51.

- GHAFFAR, O. & FEINSTEIN, A. 2007. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 20, 278-85.
- GICH, J., FREIXANET, J., GARCIA, R., VILANOVA, J. C., GENIS, D., SILVA, Y., MONTALBAN, X. & RAMIO-TORRENTA, L. 2015. A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*.
- GICH, J., FREIXENET, J., GARCIA, R., VILANOVA, J. C., GENIS, D., SILVA, Y., MONTALBAN, X. & RAMIO-TORRENTA, L. 2014. A new cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis: the 'MS-line! Project'. *Mult Scler*.
- GILL, D. J. 2013. Comparison of Cognitive Screening of MS Patients Using the MOCA, SDMT, and MSNQ. *Poster at 2013 CMSC Annual meeting. Orlando*.
- GILL, D. J., FRESHMAN, A., BLENDER, J. A. & RAVINA, B. 2008. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1043-6.
- GIORGIO, A., BATTAGLINI, M., SMITH, S. M. & DE STEFANO, N. 2008. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am*, 18, 675-86, xi.
- GLANZ, B. I., HEALY, B. C., RINTELL, D. J., JAFFIN, S. K., BAKSHI, R. & WEINER, H. L. 2010. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 290, 75-9.
- GLANZ, B. I., HOLLAND, C. M., GAUTHIER, S. A., AMUNWA, E. L., LIPTAK, Z., HOUTCHENS, M. K., SPERLING, R. A., KHOURY, S. J., GUTTMANN, C. R. & WEINER, H. L. 2007. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13, 1004-10.
- GLAS, A. S., LIJMER, J. G., PRINS, M. H., BONSEL, G. J. & BOSSUYT, P. M. 2003. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*, 56, 1129-35.

- GODEFROY, O., FICKL, A., ROUSSEL, M., AURIBAUT, C., BUGNICOURT, J. M., LAMY, C., CANAPLE, S. & PETITNICOLAS, G. 2011. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke*, 42, 1712-6.
- GOLD, R., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., GIOVANNONI, G., SELMAJ, K., TORNATORE, C., SWEETSER, M. T., YANG, M., SHEIKH, S. I., DAWSON, K. T. & INVESTIGATORS, D. S. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1098-107.
- GOLD, S. M., SCHULZ, H., MONCH, A., SCHULZ, K. H. & HEESEN, C. 2003. Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Mult Scler*, 9, 404-10.
- GOLDMAN CONSENSUS, G. 2005. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11, 328-37.
- GOMEZ-MORENO, M., DIAZ-SANCHEZ, M. & RAMOS-GONZALEZ, A. 2012. Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*, 18, 39-44.
- GRANBERG, T., MARTOLA, J., KRISTOFFERSEN-WIBERG, M., ASPELIN, P. & FREDRIKSON, S. 2013. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*, 19, 271-80.
- GRIGSBY, A. B., ANDERSON, R. J., FREEDLAND, K. E., CLOUSE, R. E. & LUSTMAN, P. J. 2002. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res*, 53, 1053-60.
- GRIMALDI, L. M., SALEMI, G., GRIMALDI, G., RIZZO, A., MARZIOLO, R., LO PRESTI, C., MAIMONE, D. & SAVETTIERI, G. 2001. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology*, 57, 1891-3.

- GUBIERAS, L. C., V. 2007. Estudio del coste de la esclerosis múltiple en España (ECodEM) en diferentes comunidades autónomas. *Neurología* 9, 567.
- GUERRERO, A. 2009. Charcot: historia de un descubrimiento. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 11, 11-17.
- GUNNARSSON, M., MALMESTROM, C., AXELSSON, M., SUNDSTROM, P., DAHLE, C., VRETHEM, M., OLSSON, T., PIEHL, F., NORNGREN, N., ROSENGREN, L., SVENNINGSSON, A. & LYCKE, J. 2011. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol*, 69, 83-9.
- HAIDER, L., SIMEONIDOU, C., STEINBERGER, G., HAMETNER, S., GRIGORIADIS, N., DERETZI, G., KOVACS, G. G., KUTZELNIGG, A., LASSMANN, H. & FRISCHER, J. M. 2014. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 1386-95.
- HAKIM, E. A., BAKHEIT, A. M., BRYANT, T. N., ROBERTS, M. W., MCINTOSH-MICHAELIS, S. A., SPACKMAN, A. J., MARTIN, J. P. & MCLELLAN, D. L. 2000. The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil*, 22, 288-93.
- HANSEN, S., MUENSSINGER, J., KRONHOFMANN, S., LAUTENBACHER, S., OSCHMANN, P. & KEUNE, P. M. 2015. Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity and specificity of a short version of Rao's Brief Repeatable Battery. *BMC Neurol*, 15, 246.
- HARTUNG, H. P., GONSETTE, R., KONIG, N., KWIECINSKI, H., GUSEO, A., MORRISSEY, S. P., KRAPF, H., ZWINGERS, T. & MITOXANTRONE IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY, G. 2002. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 360, 2018-25.
- HAVRDOVA, E., GALETTA, S., STEFOSKI, D. & COMI, G. 2010. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74 Suppl 3, S3-7.

- HEMMER, B., KERSCHENSTEINER, M. & KORN, T. 2015. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 406-19.
- HERNANDEZ, M. A. 2002. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol*, 249, 1378-81.
- HOOPS, S., NAZEM, S., SIDEROWF, A. D., DUDA, J. E., XIE, S. X., STERN, M. B. & WEINTRAUB, D. 2009. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738-45.
- HUIJBREGTS, S. C., KALKERS, N. F., DE SONNEVILLE, L. M., DE GROOT, V., REULING, I. E. & POLMAN, C. H. 2004. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63, 335-9.
- Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. 1995. *Neurology*, 45, 1277-85.
- INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS, C., HAFLER, D. A., COMPSTON, A., SAWCER, S., LANDER, E. S., DALY, M. J., DE JAGER, P. L., DE BAKKER, P. I., GABRIEL, S. B., MIREL, D. B., IVINSON, A. J., PERICAK-VANCE, M. A., GREGORY, S. G., RIOUX, J. D., MCCAULEY, J. L., HAINES, J. L., BARCELLOS, L. F., CREE, B., OKSENBERG, J. R. & HAUSER, S. L. 2007. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*, 357, 851-62.
- IVANOVA, J. I., BIRNBAUM, H. G., SAMUELS, S., DAVIS, M., PHILLIPS, A. L. & MELETICHE, D. 2009. The cost of disability and medically related absenteeism among employees with multiple sclerosis in the US. *Pharmacoeconomics*, 27, 681-91.
- IZQUIERDO, G., VENEGAS, A., SANABRIA, C. & NAVARRO, G. 2015. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*, 132, 111-7.

- JOHNSON, K. L., YORKSTON, K. M., KLASNER, E. R., KUEHN, C. M., JOHNSON, E. & AMTMANN, D. 2004. The cost and benefits of employment: a qualitative study of experiences of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85, 201-9.
- JOHNSON, K. P., BROOKS, B. R., COHEN, J. A., FORD, C. C., GOLDSTEIN, J., LISAK, R. P., MYERS, L. W., PANITCH, H. S., ROSE, J. W. & SCHIFFER, R. B. 1995. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 45, 1268-76.
- JOHNSON, K. P., BROOKS, B. R., COHEN, J. A., FORD, C. C., GOLDSTEIN, J., LISAK, R. P., MYERS, L. W., PANITCH, H. S., ROSE, J. W., SCHIFFER, R. B., VOLLMER, T., WEINER, L. P., WOLINSKY, J. S. & COPOLYMER 1 MULTIPLE SCLEROSIS STUDY, G. 2001. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology*, 57, S16-24.
- JOHNSON, S. K., LANGE, G., DELUCA, J., KORN, L. R. & NATELSON, B. 1997. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol*, 4, 145-53.
- JULIAN, L., MERLUZZI, N. M. & MOHR, D. C. 2007. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13, 81-6.
- KAPPOS, L., RADUE, E. W., O'CONNOR, P., POLMAN, C., HOHLFELD, R., CALABRESI, P., SELMAJ, K., AGOROPOULOU, C., LEYK, M., ZHANG-AUBERSON, L., BURTIN, P. & GROUP, F. S. 2010. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 387-401.
- KEBIR, H., IFERGAN, I., ALVAREZ, J. I., BERNARD, M., POIRIER, J., ARBOUR, N., DUQUETTE, P. & PRAT, A. 2009. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 66, 390-402.

- KHAN, O., RIECKMANN, P., BOYKO, A., SELMAJ, K., ZIVADINOV, R. & GROUP, G. S. 2013. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 73, 705-13.
- KINNUNEN, T., CHAMBERLAIN, N., MORBACH, H., CANTAERT, T., LYNCH, M., PRESTON-HURLBURT, P., HEROLD, K. C., HAFLER, D. A., O'CONNOR, K. C. & MEFFRE, E. 2013. Specific peripheral B cell tolerance defects in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 123, 2737-41.
- KOBELT, G. 2004. Economic evidence in multiple sclerosis: a review. *Eur J Health Econ*, 5 Suppl 1, S54-62.
- KOBELT, G. 2006. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S24-33.
- KOBELT, G., BERG, J., ATHERLY, D. & HADJIMICHAEL, O. 2006a. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*, 66, 1696-702.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., ANTEN, B., EKMAN, M., JONGEN, P. J., POLMAN, C. & UITDEHAAG, B. 2006b. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S55-64.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., BATTAGLIA, M., LUCIONI, C. & UCCELLI, A. 2006c. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S45-54.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., ELIAS, W. G., FLACHENECKER, P., FREIDEL, M., KONIG, N., LIMMROTH, V. & STRAUBE, E. 2006d. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S34-44.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., FREDRIKSON, S. & JONSSON, B. 2006e. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 918-26.

- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., GERFIN, A. & LUTZ, J. 2006f. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S86-95.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., IZQUIERDO, G., SANCHEZ-SOLINO, O., PEREZ-MIRANDA, J., CASADO, M. A. & ASOCIACION ESPANOLA DE ESCLEROSIS, M. 2006g. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S65-74.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P. & JONSSON, B. 2006h. Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S5-13.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., KERRIGAN, J., RUSSELL, N. & NIXON, R. 2006i. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S96-104.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., PLESNILLA, C., BAUMHACKL, U., BERGER, T., KOLLEGER, H. & VASS, K. 2006j. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S14-23.
- KOBELT, G. & PUGLIATTI, M. 2005. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 12 Suppl 1, 63-7.
- KOBELT, G., TEXIER-RICHARD, B. & LINDGREN, P. 2009. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler*, 15, 741-51.
- KORNEK, B., STORCH, M. K., BAUER, J., DJAMSHIDIAN, A., WEISSERT, R., WALLSTROEM, E., STEFFERL, A., ZIMPRICH, F., OLSSON, T., LININGTON, C., SCHMIDBAUER, M. & LASSMANN, H. 2001. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*, 124, 1114-24.
- KOROSTIL, M. & FEINSTEIN, A. 2007. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 13, 67-72.

- KORTEWEG, T., TINTORE, M., UITDEHAAG, B., ROVIRA, A., FREDERIKSEN, J., MILLER, D., FERNANDO, K., FILIPPI, M., AGOSTA, F., ROCCA, M., FAZEKAS, F., ENZINGER, C., MATTHEWS, P., PARRY, A., POLMAN, C., MONTALBAN, X. & BARKHOF, F. 2006. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol*, 5, 221-7.
- KRUPP, L. B., CHRISTODOULOU, C., MELVILLE, P., SCHERL, W. F., PAI, L. Y., MUENZ, L. R., HE, D., BENEDICT, R. H., GOODMAN, A., RIZVI, S., SCHWID, S. R., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., WESTERVELT, H. J. & WISHART, H. 2011. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 76, 1500-7.
- KRUPP, L. B. & ELKINS, L. E. 2000. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55, 934-9.
- KUHLMANN, T., MIRON, V., CUI, Q., WEGNER, C., ANTEL, J. & BRUCK, W. 2008. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*, 131, 1749-58.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- KURTZKE, J. F. & PAGE, W. F. 1997. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology*, 48, 204-13.
- KUTZELNIGG, A., LUCCHINETTI, C. F., STADELMANN, C., BRUCK, W., RAUSCHKA, H., BERGMANN, M., SCHMIDBAUER, M., PARISI, J. E. & LASSMANN, H. 2005. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128, 2705-12.
- LABIANO-FONTCUBERTA, A., MITCHELL, A. J., MORENO-GARCIA, S. & BENITO-LEON, J. 2014. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis predicts worse caregiver's health-related quality of life. *Mult Scler*, 20, 1769-79.
- LANGDON, D. W. 2011. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 24, 244-9.

- LASSMANN, H. 2003. Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 695-7.
- LASSMANN, H. 2014. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*, 62, 1816-30.
- LASSMANN, H., BRUCK, W. & LUCCHINETTI, C. 2001. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*, 7, 115-21.
- LASSMANN, H., BRUCK, W., LUCCHINETTI, C. & RODRIGUEZ, M. 1997. Remyelination in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 3, 133-6.
- LERAY, E., YAOUANQ, J., LE PAGE, E., COUSTANS, M., LAPLAUD, D., OGER, J. & EDAN, G. 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133, 1900-13.
- LISAK, R. P. 2007. Neurodegeneration in multiple sclerosis: defining the problem. *Neurology*, 68, S5-12; discussion S43-54.
- LOVERA, J., BAGERT, B., SMOOT, K., MORRIS, C. D., FRANK, R., BOGARDUS, K., WILD, K., OKEN, B., WHITHAM, R. & BOURDETTE, D. 2007. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler*, 13, 376-85.
- LOVERA, J. F., FROHMAN, E., BROWN, T. R., BANDARI, D., NGUYEN, L., YADAV, V., STUVE, O., KARMAN, J., BOGARDUS, K., HEIMBURGER, G., CUA, L., REMINGTON, G., FOWLER, J., MONAHAN, T., KILCUP, S., COURTNEY, Y., MCALEENAN, J., BUTLER, K., WILD, K., WHITHAM, R. & BOURDETTE, D. 2010. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*, 16, 715-23.
- LUBLIN, F. D. 2014. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*, 72 Suppl 1, 1-5.

- LUBLIN, F. D. & REINGOLD, S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 907-11.
- LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C., COHEN, J. A., CUTTER, G. R., SORENSEN, P. S., THOMPSON, A. J., WOLINSKY, J. S., BALCER, L. J., BANWELL, B., BARKHOF, F., BEBO, B., JR., CALABRESI, P. A., CLANET, M., COMI, G., FOX, R. J., FREEDMAN, M. S., GOODMAN, A. D., INGLESE, M., KAPPOS, L., KIESEIER, B. C., LINCOLN, J. A., LUBETZKI, C., MILLER, A. E., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P. W., PETKAU, J., POZZILLI, C., RUDICK, R. A., SORMANI, M. P., STUVE, O., WAUBANT, E. & POLMAN, C. H. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278-86.
- LUCCHINETTI, C., BRUCK, W. & NOSEWORTHY, J. 2001. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol*, 14, 259-69.
- LUCCHINETTI, C., BRUCK, W., PARISI, J., SCHEITHAUER, B., RODRIGUEZ, M. & LASSMANN, H. 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 47, 707-17.
- LUCCHINETTI, C. F., POPESCU, B. F., BUNYAN, R. F., MOLL, N. M., ROEMER, S. F., LASSMANN, H., BRUCK, W., PARISI, J. E., SCHEITHAUER, B. W., GIANNINI, C., WEIGAND, S. D., MANDREKAR, J. & RANSOHOFF, R. M. 2011. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365, 2188-97.
- LYNCH, S. G., PARMENTER, B. A. & DENNEY, D. R. 2005. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11, 469-76.
- MALLADA-FRECHIN, J., MATIAS-GUIU GUIA, J., MARTIN, R., LOPEZ-ARLANDIS, J. M., CAMACHO-CUARTERO, J. M., BELTRAN, I., MOLTO, J. M., FALIP, R. & ABELLAN-

- MIRALLES, I. 2000a. [Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986-1997)]. *Rev Neurol*, 30, 1128-31.
- MALLADA-FRECHIN, J., MATIAS-GUIU, J., MARTIN, R., LOPEZ-ARLANDIS, J. M., CAMACHO-CUARTERO, J. M., BELTRAN, I., MOLTO, J. M., FALIP, R. & ABELLAN-MIRALLES, I. 2000b. [The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi Health district]. *Rev Neurol*, 30, 1131-4.
- MANCHANDA, R., SCHAEFER, B., MCLACHLAN, R. S., BLUME, W. T., WIEBE, S., GIRVIN, J. P., PARRENT, A. & DERRY, P. A. 1996. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 82-9.
- MANTEROLA, C. 2009. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Rev Med Clin Condes*, 20, 708-17.
- MARRIE, R. A., COHEN, J., STUVE, O., TROJANO, M., SORENSEN, P. S., REINGOLD, S., CUTTER, G. & REIDER, N. 2015. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*, 21, 263-81.
- MASJUAN, J., ALVAREZ-CERMENO, J. C., GARCIA-BARRAGAN, N., DIAZ-SANCHEZ, M., ESPINO, M., SADABA, M. C., GONZALEZ-PORQUE, P., MARTINEZ SAN MILLAN, J. & VILLAR, L. M. 2006. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*, 66, 576-8.
- MATIAS-GUIU, J. A., OREJA-GUEVARA, C., CABRERA-MARTIN, M. N., MORENO-RAMOS, T., CARRERAS, J. L. & MATIAS-GUIU, J. 2016. Amyloid Proteins and Their Role in Multiple Sclerosis. Considerations in the Use of Amyloid-PET Imaging. *Front Neurol*, 7, 53.
- MATTIOLI, F., STAMPATORI, C., BELLOMI, F., SCARPAZZA, C. & CAPRA, R. 2015. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PLoS One*, 10, e0131803.

- MCDONALD, W. I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN, D., HARTUNG, H. P., LUBLIN, F. D., MCFARLAND, H. F., PATY, D. W., POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., SANDBERG-WOLLHEIM, M., SIBLEY, W., THOMPSON, A., VAN DEN NOORT, S., WEINSHENKER, B. Y. & WOLINSKY, J. S. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50, 121-7.
- MCKHANN, G. M., KNOPMAN, D. S., CHERTKOW, H., HYMAN, B. T., JACK, C. R., JR., KAWAS, C. H., KLUNK, W. E., KOROSHETZ, W. J., MANLY, J. J., MAYEUX, R., MOHS, R. C., MORRIS, J. C., ROSSOR, M. N., SCHELTENS, P., CARRILLO, M. C., THIES, B., WEINTRAUB, S. & PHELPS, C. H. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 263-9.
- MEULEN, E. F., SCHMAND, B., VAN CAMPEN, J. P., DE KONING, S. J., PONDS, R. W., SCHELTENS, P. & VERHEY, F. R. 2004. The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 700-5.
- MILJKOVIC, D. & SPASOJEVIC, I. 2013. Multiple sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 19, 2286-334.
- MILLER, D., BARKHOF, F., MONTALBAN, X., THOMPSON, A. & FILIPPI, M. 2005a. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol*, 4, 341-8.
- MILLER, D., BARKHOF, F., MONTALBAN, X., THOMPSON, A. & FILIPPI, M. 2005b. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 4, 281-8.
- MILLER, D. H., CHARD, D. T. & CICCARELLI, O. 2012. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*, 11, 157-69.

- MILLER, D. H., WEINSHENKER, B. G., FILIPPI, M., BANWELL, B. L., COHEN, J. A., FREEDMAN, M. S., GALETTA, S. L., HUTCHINSON, M., JOHNSON, R. T., KAPPOS, L., KIRA, J., LUBLIN, F. D., MCFARLAND, H. F., MONTALBAN, X., PANITCH, H., RICHERT, J. R., REINGOLD, S. C. & POLMAN, C. H. 2008. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 14, 1157-74.
- MODREGO PARDO, P. J., LATORRE, M. A., LOPEZ, A. & ERREA, J. M. 1997. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol*, 244, 182-5.
- MOORE, G. R. & LAULE, C. 2012. Neuropathologic correlates of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71, 762-78.
- MOREIRA, M. A., TILBERY, C. P., LANA-PEIXOTO, M. A., MENDES, M. F., KAIMEN-MACIEL, D. R. & CALLEGARO, D. 2002. [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Rev Neurol*, 34, 379-83.
- MORROW, S. A., DRAKE, A., ZIVADINOV, R., MUNSCHAUER, F., WEINSTOCK-GUTTMAN, B. & BENEDICT, R. H. 2010. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*, 24, 1131-45.
- MORROW, S. A., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., MUNSCHAUER, F. E., HOJNACKI, D. & BENEDICT, R. H. 2009. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler*, 15, 998-1005.
- MURPHY, G. 2015. Montreal cognitive assessment (MOCA) as screening tool of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Poster at 31st Congress of the European Committee for Treatment and research in Multiple Sclerosis. Barcelona. 2015.*
- NARAYANAN, S., FRANCIS, S. J., SLED, J. G., SANTOS, A. C., ANTEL, S., LEVESQUE, I., BRASS, S., LAPIERRE, Y., SAPPEY-MARINIER, D., PIKE, G. B. & ARNOLD, D. L. 2006. Axonal injury in the cerebral normal-appearing white matter of patients with multiple sclerosis is related to concurrent demyelination in lesions but not to

- concurrent demyelination in normal-appearing white matter. *Neuroimage*, 29, 637-42.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BEDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NAZEM, S., SIDEROWF, A. D., DUDA, J. E., HAVE, T. T., COLCHER, A., HORN, S. S., MOBERG, P. J., WILKINSON, J. R., HURTIG, H. I., STERN, M. B. & WEINTRAUB, D. 2009. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*, 57, 304-8.
- NIXON, R., BERGVALL, N., TOMIC, D., SFIKAS, N., CUTTER, G. & GIOVANNONI, G. 2014. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther*, 31, 1134-54.
- NOSEWORTHY, J. H., LUCCHINETTI, C., RODRIGUEZ, M. & WEINSHENKER, B. G. 2000. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343, 938-52.
- O'BRIEN, A. R., CHIARAVALLOTI, N., GOVEROVER, Y. & DELUCA, J. 2008. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 89, 761-9.
- O'CONNOR, P., WOLINSKY, J. S., CONFAVREUX, C., COMI, G., KAPPOS, L., OLSSON, T. P., BENZERDJEB, H., TRUFFINET, P., WANG, L., MILLER, A., FREEDMAN, M. S. & GROUP, T. T. 2011. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365, 1293-303.
- O'RIORDAN, J. I., THOMPSON, A. J., KINGSLEY, D. P., MACMANUS, D. G., KENDALL, B. E., RUDGE, P., MCDONALD, W. I. & MILLER, D. H. 1998. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121 (Pt 3), 495-503.

- OKUDA, D. T., MOWRY, E. M., BEHESHTIAN, A., WAUBANT, E., BARANZINI, S. E., GOODIN, D. S., HAUSER, S. L. & PELLETIER, D. 2009. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72, 800-5.
- PATANI, R., BALARATNAM, M., VORA, A. & REYNOLDS, R. 2007. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 33, 277-87.
- PATRIKIOS, P., STADELMANN, C., KUTZELNIGG, A., RAUSCHKA, H., SCHMIDBAUER, M., LAURSEN, H., SORENSEN, P. S., BRUCK, W., LUCCHINETTI, C. & LASSMANN, H. 2006. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, 129, 3165-72.
- PATTI, F., AMATO, M. P., TROJANO, M., BASTIANELLO, S., TOLA, M. R., GORETTI, B., CANIATTI, L., DI MONTE, E., FERRAZZA, P., BRESCIA MORRA, V., LO FERMO, S., PICCONI, O., LUCCICHENTI, G. & GROUP, C. S. 2009. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, 15, 779-88.
- PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G. & KOKMEN, E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
- PETZOLD, A., EIKELENBOOM, M. J., KEIR, G., GRANT, D., LAZERON, R. H., POLMAN, C. H., UITDEHAAG, B. M., THOMPSON, E. J. & GIOVANNONI, G. 2005. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 206-11.
- PFENNINGS, L., COHEN, L., ADER, H., POLMAN, C., LANKHORST, G., SMITS, R. & VAN DER PLOEG, H. 1999. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol*, 246, 587-91.

- PINA, M. A., ARA, J. R., MODREGO, P. J., MORALES, F. & CAPABLO, J. L. 1998. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*, 17, 258-64.
- PIRAS, M. R., MAGNANO, I., CANU, E. D., PAULUS, K. S., SATTA, W. M., SODDU, A., CONTI, M., ACHENE, A., SOLINAS, G. & AIELLO, I. 2003. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 878-85.
- PIRKO, I., LUCCHINETTI, C. F., SRIRAM, S. & BAKSHI, R. 2007. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 68, 634-42.
- PITTOCK, S. J., MAYR, W. T., MCCLELLAND, R. L., JORGENSEN, N. W., WEIGAND, S. D., NOSEWORTHY, J. H. & RODRIGUEZ, M. 2004. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology*, 62, 601-6.
- PLANCHE, V., GIBELIN, M., CREGUT, D., PEREIRA, B. & CLAVELOU, P. 2015. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*.
- POLMAN, C. H., O'CONNOR, P. W., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., MILLER, D. H., PHILLIPS, J. T., LUBLIN, F. D., GIOVANNONI, G., WAJGT, A., TOAL, M., LYNN, F., PANZARA, M. A., SANDROCK, A. W. & INVESTIGATORS, A. 2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354, 899-910.
- POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., BANWELL, B., CLANET, M., COHEN, J. A., FILIPPI, M., FUJIHARA, K., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P., SANDBERG-WOLLHEIM, M., THOMPSON, A. J., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. & WOLINSKY, J. S. 2011. Diagnostic criteria for

- multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69, 292-302.
- POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., EDAN, G., FILIPPI, M., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., METZ, L. M., MCFARLAND, H. F., O'CONNOR, P. W., SANDBERG-WOLLHEIM, M., THOMPSON, A. J., WEINSHENKER, B. G. & WOLINSKY, J. S. 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58, 840-6.
- PORTACCIO, E., GORETTI, B., ZIPOLI, V., SIRACUSA, G., SORBI, S. & AMATO, M. P. 2009. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 23, 268-75.
- PRINEAS, J. W., BARNARD, R. O., KWON, E. E., SHARER, L. R. & CHO, E. S. 1993a. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol*, 33, 137-51.
- PRINEAS, J. W., BARNARD, R. O., REVESZ, T., KWON, E. E., SHARER, L. & CHO, E. S. 1993b. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain*, 116 (Pt 3), 681-93.
- PRINEAS, J. W. & CONNELL, F. 1979. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 5, 22-31.
- PUGLIATTI, M., HARBO, H. F., HOLMOY, T., KAMPMAN, M. T., MYHR, K. M., RIISE, T. & WOLFSON, C. 2008. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 188, 34-40.
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. 1998. *Lancet*, 352, 1498-504.
- RAO, S. M., LEO, G. J., BERNARDIN, L. & UNVERZAGT, F. 1991a. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-91.

- RAO, S. M., LEO, G. J., ELLINGTON, L., NAUERTZ, T., BERNARDIN, L. & UNVERZAGT, F. 1991b. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-6.
- RAO, S. M., REINGOLD, S. C., RON, M. A., LYON-CAEN, O. & COMI, G. 1993. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol*, 50, 658-62.
- REUTER, F., ZAARAOUI, W., CRESPIY, L., FAIVRE, A., RICO, A., MALIKOVA, I., CONFORT-GOUNY, S., COZZONE, P. J., RANJEVA, J. P., PELLETIER, J. & AUDOIN, B. 2011. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*, 17, 755-8.
- RIAZI, A., HOBART, J. C., LAMPING, D. L., FITZPATRICK, R. & THOMPSON, A. J. 2003. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Mult Scler*, 9, 411-9.
- RICCITELLI, G., ROCCA, M. A., PAGANI, E., RODEGHER, M. E., ROSSI, P., FALINI, A., COMI, G. & FILIPPI, M. 2011. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp*, 32, 1535-43.
- RIO, J., CASTILLO, J., ROVIRA, A., TINTORE, M., SASTRE-GARRIGA, J., HORGA, A., NOS, C., COMABELLA, M., AYMERICH, X. & MONTALBAN, X. 2009. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*, 15, 848-53.
- ROGERS, J. M. & PANEGYRES, P. K. 2007. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*, 14, 919-27.
- ROMERO, K., SHAMMI, P. & FEINSTEIN, A. 2015. Neurologists accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 4, 291-5.

- ROSTI-OTAJARVI, E., RUUTIAINEN, J., HUHTALA, H. & HAMALAINEN, P. 2014. Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 130, 319-27.
- ROTSTEIN, D. L., HEALY, B. C., MALIK, M. T., CHITNIS, T. & WEINER, H. L. 2015. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 72, 152-8.
- ROVARIS, M., FILIPPI, M., FALAUTANO, M., MINICUCCI, L., ROCCA, M. A., MARTINELLI, V. & COMI, G. 1998. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50, 1601-8.
- RUET, A., DELOIRE, M., CHARRE-MORIN, J., HAMEL, D. & BROCHET, B. 2013a. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 80, 1501-8.
- RUET, A., DELOIRE, M., HAMEL, D., OUALLET, J. C., PETRY, K. & BROCHET, B. 2013b. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*, 260, 776-84.
- SALZER, J., SVENNINGSSON, A. & SUNDSTROM, P. 2010. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16, 287-92.
- SANFILIPO, M. P., BENEDICT, R. H., SHARMA, J., WEINSTOCK-GUTTMAN, B. & BAKSHI, R. 2005. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage*, 26, 1068-77.
- SCHERER, P. 2007. Cognitive screening in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254 Suppl 2, II26-9.
- SCHMAND, B., SMIT, J. H., GEERLINGS, M. I. & LINDEBOOM, J. 1997. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med*, 27, 1337-44.

- SCHULTHEIS, M. T., GARAY, E., MILLIS, S. R. & DELUCA, J. 2002. Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 83, 1175-8.
- SCHWID, S. R., GOODMAN, A. D., WEINSTEIN, A., MCDERMOTT, M. P., JOHNSON, K. P. & COPAXONE STUDY, G. 2007. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci*, 255, 57-63.
- SINGH, S., METZ, I., AMOR, S., VAN DER VALK, P., STADELMANN, C. & BRUCK, W. 2013. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons. *Acta Neuropathol*, 125, 595-608.
- SMESTAD, C., SANDVIK, L., LANDRO, N. I. & CELIUS, E. G. 2010. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 17, 499-505.
- SMOLDERS, J., DAMOISEAUX, J., MENHEERE, P. & HUPPERTS, R. 2008. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*, 194, 7-17.
- SORMANI, M. P., BONZANO, L., ROCCATAGLIATA, L., CUTTER, G. R., MANCARDI, G. L. & BRUZZI, P. 2009. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol*, 65, 268-75.
- SORMANI, M. P., RIO, J., TINTORE, M., SIGNORI, A., LI, D., CORNELISSE, P., STUBINSKI, B., STROMILLO, M., MONTALBAN, X. & DE STEFANO, N. 2013. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19, 605-12.
- STANGEL, M., PENNER, I. K., KALLMANN, B. A., LUKAS, C. & KIESEIER, B. C. 2015. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord*, 8, 3-13.
- STERN, J. N., YAARI, G., VANDER HEIDEN, J. A., CHURCH, G., DONAHUE, W. F., HINTZEN, R. Q., HUTTNER, A. J., LAMAN, J. D., NAGRA, R. M., NYLANDER, A., PITT, D., RAMANAN, S., SIDDIQUI, B. A., VIGNEAULT, F., KLEINSTEIN, S. H., HAFLE, D. A. &

- O'CONNOR, K. C. 2014. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci Transl Med*, 6, 248ra107.
- STREINER, D. L. 2008. *Health measurement scales : a practical guide to their development and use*, Oxford ; New York, Oxford University Press.
- STROBER, L. B., CHRISTODOULOU, C., BENEDICT, R. H., WESTERVELT, H. J., MELVILLE, P., SCHERL, W. F., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RIZVI, S., GOODMAN, A. D. & KRUPP, L. B. 2012. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler*, 18, 647-53.
- STROBER, L. B., RAO, S. M., LEE, J. C., FISCHER, E. & RUDICK, R. 2014. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*, 3, 473-81.
- STUIFBERGEN, A., BECKER, H., MORGAN, S., MORRISON, J. & PEREZ, F. 2011. Home-Based Computer-Assisted Cognitive Training: Feasibility and Perceptions of People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, 13, 189-198.
- SUMOWSKI, J. F. 2015. Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 6, 176.
- SUMOWSKI, J. F., ROCCA, M. A., LEAVITT, V. M., DACKOVIC, J., MESAROS, S., DRULOVIC, J., DELUCA, J. & FILIPPI, M. 2014. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82, 1776-83.
- SUMOWSKI, J. F., ROCCA, M. A., LEAVITT, V. M., RICCITELLI, G., COMI, G., DELUCA, J. & FILIPPI, M. 2013. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 80, 2186-93.
- SUMOWSKI, J. F., WYLIE, G. R., DELUCA, J. & CHIARAVALLOTI, N. 2010. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*, 133, 362-74.

- SWANTON, J. K., FERNANDO, K., DALTON, C. M., MISZKIEL, K. A., THOMPSON, A. J., PLANT, G. T. & MILLER, D. H. 2006. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 830-3.
- SWANTON, J. K., ROVIRA, A., TINTORE, M., ALTMANN, D. R., BARKHOF, F., FILIPPI, M., HUERGA, E., MISZKIEL, K. A., PLANT, G. T., POLMAN, C., ROVARIS, M., THOMPSON, A. J., MONTALBAN, X. & MILLER, D. H. 2007. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 6, 677-86.
- TALLANTYRE, E. C., BO, L., AL-RAWASHDEH, O., OWENS, T., POLMAN, C. H., LOWE, J. S. & EVANGELOU, N. 2010. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16, 406-11.
- TEDESCHI, G., LAVORGNA, L., RUSSO, P., PRINSTER, A., DINACCI, D., SAVETTIERI, G., QUATTRONE, A., LIVREA, P., MESSINA, C., REGGIO, A., BRESCIAMORRA, V., OREFICE, G., PACIELLO, M., BRUNETTI, A., CONIGLIO, G., BONAVITA, S., DI COSTANZO, A., BELLACOSA, A., VALENTINO, P., QUARANTELLI, M., PATTI, F., SALEMI, G., CAMMARATA, E., SIMONE, I. L., SALVATORE, M., BONAVITA, V. & ALFANO, B. 2005. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65, 280-5.
- TELLEZ, N., RIO, J., TINTORE, M., NOS, C., GALAN, I. & MONTALBAN, X. 2005. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler*, 11, 198-202.
- TEUNISSEN, C. E., DIJKSTRA, C. & POLMAN, C. 2005. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4, 32-41.
- THACKER, E. L., MIRZAEI, F. & ASCHERIO, A. 2006. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*, 59, 499-503.
- THANGARAJH, M., GOMEZ-RIAL, J., HEDSTROM, A. K., HILLERT, J., ALVAREZ-CERMENO, J. C., MASTERMAN, T. & VILLAR, L. M. 2008. Lipid-specific immunoglobulin M in

- CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14, 1208-13.
- TINTORE, M., ROVIRA, A., BRIEVA, L., GRIVE, E., JARDI, R., BORRAS, C. & MONTALBAN, X. 2001. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler*, 7, 359-63.
- TINTORE, M., ROVIRA, A., MARTINEZ, M. J., RIO, J., DIAZ-VILLOSLADA, P., BRIEVA, L., BORRAS, C., GRIVE, E., CAPELLADES, J. & MONTALBAN, X. 2000. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21, 702-6.
- TINTORE, M., ROVIRA, A., RIO, J., NOS, C., GRIVE, E., TELLEZ, N., PELAYO, R., COMABELLA, M., SASTRE-GARRIGA, J. & MONTALBAN, X. 2006. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67, 968-72.
- TINTORE, M., ROVIRA, A., RIO, J., OTERO-ROMERO, S., ARRAMBIDE, G., TUR, C., COMABELLA, M., NOS, C., AREVALO, M. J., NEGROTTTO, L., GALAN, I., VIDAL-JORDANA, A., CASTILLO, J., PALAVRA, F., SIMON, E., MITJANA, R., AUGER, C., SASTRE-GARRIGA, J. & MONTALBAN, X. 2015. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 138, 1863-74.
- TRAN, J. Q., RANA, J., BARKHOF, F., MELAMED, I., GEVORKYAN, H., WATTJES, M. P., DE JONG, R., BROSOFSKY, K., RAY, S., XU, L., ZHAO, J., PARR, E. & CADAVID, D. 2014. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 1, e18.
- TRAPP, B. D., PETERSON, J., RANSOHOFF, R. M., RUDICK, R., MORK, S. & BO, L. 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 338, 278-85.
- TREMLETT, H., PATY, D. & DEVONSHIRE, V. 2005. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*, 65, 1919-23.

- TURNER, M. A., MORAN, N. F. & KOPELMAN, M. D. 2002. Subcortical dementia. *Br J Psychiatry*, 180, 148-51.
- TUTUNCU, M., TANG, J., ZEID, N. A., KALE, N., CRUSAN, D. J., ATKINSON, E. J., SIVA, A., PITTOCK, S. J., PIRKO, I., KEEGAN, B. M., LUCCHINETTI, C. F., NOSEWORTHY, J. H., RODRIGUEZ, M., WEINSHENKER, B. G. & KANTARCI, O. H. 2013. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19, 188-98.
- URIA, D. F., ABAD, P., CALATAYUD, M. T., VIRGALA, P., DIAZ, A., CHAMIZO, C. & DEAN, G. 1997. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*, 96, 375-9.
- VAN DEN BURG, W., VAN ZOMEREN, A. H., MINDERHOUD, J. M., PRANGE, A. J. & MEIJER, N. S. 1987. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol*, 44, 494-501.
- VANOTTI, S., BENEDICT, R. H., ACION, L., CACERES, F. & WORKGROUP, V. 2009. Validation of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire in Argentina. *Mult Scler*, 15, 244-50.
- VERCELLINO, M., MASERA, S., LORENZATTI, M., CONDELLO, C., MEROLA, A., MATTIODA, A., TRIBOLO, A., CAPELLO, E., MANCARDI, G. L., MUTANI, R., GIORDANA, M. T. & CAVALLA, P. 2009. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 489-502.
- VERGHESE, J., LIPTON, R. B., KATZ, M. J., HALL, C. B., DERBY, C. A., KUSLANSKY, G., AMBROSE, A. F., SLIWINSKI, M. & BUSCHKE, H. 2003. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348, 2508-16.
- VICKREY, B. G., HAYS, R. D., HAROONI, R., MYERS, L. W. & ELLISON, G. W. 1995. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*, 4, 187-206.

- VILLAR, L. M., ESPINO, M., CAVANILLAS, M. L., ROLDAN, E., URCELAY, E., DE LA CONCHA, E. G., SADABA, M. C., ARROYO, R., GONZALEZ-PORQUE, P. & ALVAREZ-CERMENO, J. C. 2010. Immunological mechanisms that associate with oligoclonal IgM band synthesis in multiple sclerosis. *Clin Immunol*, 137, 51-9.
- VILLAR, L. M., MASJUAN, J., GONZALEZ-PORQUE, P., PLAZA, J., SADABA, M. C., ROLDAN, E., BOOTELLO, A. & ALVAREZ-CERMENO, J. C. 2003. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 53, 222-6.
- VILLAR, L. M., SADABA, M. C., ROLDAN, E., MASJUAN, J., GONZALEZ-PORQUE, P., VILLARRUBIA, N., ESPINO, M., GARCIA-TRUJILLO, J. A., BOOTELLO, A. & ALVAREZ-CERMENO, J. C. 2005. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*, 115, 187-94.
- VILLAREJO, A. & PUERTAS-MARTIN, V. 2011. [Usefulness of short tests in dementia screening]. *Neurologia*, 26, 425-33.
- VON BUDINGEN, H. C., PALANICHAMY, A., LEHMANN-HORN, K., MICHEL, B. A. & ZAMVIL, S. S. 2015. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol*, 73, 238-46.
- WHITING, P. F., RUTJES, A. W., WESTWOOD, M. E., MALLETT, S., DEEKS, J. J., REITSMA, J. B., LEEFLANG, M. M., STERNE, J. A., BOSSUYT, P. M. & GROUP, Q.-. 2011. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 155, 529-36.
- WILSON, H. C., SCOLDING, N. J. & RAINE, C. S. 2006. Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*, 176, 162-73.
- WILLER, C. J., DYMENT, D. A., SADOVNICK, A. D., ROTHWELL, P. M., MURRAY, T. J., EBERS, G. C. & CANADIAN COLLABORATIVE STUDY, G. 2005. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*, 330, 120.

- WOLSWIJK, G. 2002. Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain*, 125, 338-49.
- YADAV, S. K., MINDUR, J. E., ITO, K. & DHIB-JALBUT, S. 2015. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 28, 206-19.
- YAMASAKI, R., LU, H., BUTOVSKY, O., OHNO, N., RIETSCH, A. M., CIALIC, R., WU, P. M., DOYKAN, C. E., LIN, J., COTLEUR, A. C., KIDD, G., ZORLU, M. M., SUN, N., HU, W., LIU, L., LEE, J. C., TAYLOR, S. E., UEHLEIN, L., DIXON, D., GU, J., FLORUTA, C. M., ZHU, M., CHARO, I. F., WEINER, H. L. & RANSOHOFF, R. M. 2014. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med*, 211, 1533-49.
- YILDIZ, M., TETTENBORN, B., RADUE, E. W., BENDELDT, K. & BORGWARDT, S. 2014. Association of cognitive impairment and lesion volumes in multiple sclerosis--a MRI study. *Clin Neurol Neurosurg*, 127, 54-8.
- ZADIKOFF, C., FOX, S. H., TANG-WAI, D. F., THOMSEN, T., DE BIE, R. M., WADIA, P., MIYASAKI, J., DUFF-CANNING, S., LANG, A. E. & MARRAS, C. 2008. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 297-9.

X. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO



Protocolo

Formulario de consentimiento informado

Título del estudio: “Validez de la Evaluación Cognitiva de Montreal como test de cribado para la presencia de deterioro cognitivo frente a la Batería Neuropsicológica Breve en pacientes con un síndrome neurológico aislado y esclerosis múltiple”.

Yo,.....
(nombre y apellidos del paciente)

He leído el folleto informativo que me han entregado.

He tenido la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido respuesta satisfactoria.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He recibido tiempo suficiente para sopesar mi participación.

Entiendo que la participación es voluntaria. Me entregarán un ejemplar firmado y fechado del presente documento.

He hablado con
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas para garantizar la confidencialidad de mis datos personales que pudieran recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los mismos a través de una petición realizada al responsable del estudio.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

.....
(fecha)
(firma del participante)

.....
(fecha)
(firma del investigador)

ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: "Validación de la escala de Vontreal como test de cribado de deterioro cognitivo en la Esclerosis Múltiple".

CÓDIGO:

PROMOTOR: Dra. S. Mayra Gómez Moreno. Médico Adjunto de Neurología

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. S. Mayra Gómez Moreno. Médico Adjunto de Neurología

CENTRO: Hospital Universitario Infanta Leonor

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los problemas cognitivos son muy frecuentes en la Esclerosis Múltiple. Aunque las alteraciones cognitivas suelen ser leves o moderadas, éstas se han visto relacionadas con la pérdida de la capacidad funcional de los pacientes. El deterioro cognitivo puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, y este impacto podría ser incluso más importante que el asociado con el deterioro físico.

Además, como resultado del deterioro cognitivo, la dificultad para mantener un trabajo puede afectar las perspectivas profesionales del paciente, llevándole a pasar dificultades económicas considerables en muchos casos.

Recientemente se ha demostrado que los neurólogos tenemos una precisión diagnóstica del 44% en pacientes con sospecha de deterioro cognitivo y Esclerosis múltiple, remitidos para valoración neuropsicológica completa.

Actualmente se disponen de diversas herramientas de diagnóstico de deterioro cognitivo para pacientes con Esclerosis Múltiple, todas ellas emplean entre 30 y 90 minutos para completarse, tiempo, a día de hoy, inasumible en la consulta de Neurología. Hay pocas herramientas de cribado de deterioro cognitivo en Esclerosis Múltiple, y las existentes, presentan problemas, como por ejemplo, una gran influencia del estado de ánimo del paciente. Puesto que el MoCA (Montreal Cognitive Assessment) Test ha demostrado ser eficaz en la detección de Deterioro Cognitivo en otras patologías como la enfermedad de Parkinson, en la que también hay una afectación subcortical, no proponemos estudiar su utilidad en la Esclerosis Múltiple.

Para ello perseguimos los siguientes objetivos con este trabajo:

Versión:
Fecha:

Página 1 de 4

- 1.- Evaluar la validez diagnóstica del MOCA-Test frente a la Bateria Neuropsicológica Breve (BNB) como herramienta de cribado de deterioro cognitivo en la Esclerosis Múltiple en pacientes con reciente diagnóstico y discapacidad leve-moderada.
- 2.- Evaluar las características psicométricas y las condiciones de aplicabilidad del MOCA-Test en la identificación del deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple en condiciones de práctica clínica habitual en consultas de Neurología General.
- 3.- Describir la función cognitiva y conductual de una muestra de pacientes con esclerosis múltiple y su posible relación con el deterioro cognitivo.
- 4.- Evaluar el impacto del deterioro cognitivo en la calidad de vida de los paciente pacientes con reciente diagnóstico y discapacidad leve.

Hemos diseñado un estudio de series de casos, observacional, con seguimiento prospectivo, para valorar la utilidad del MOCA Test como método de cribado en el diagnóstico de Deterioro Cognitivo que presentan los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y su comparación con una batería neuropsicológica de diagnóstico validada en este campo, en población española, como es la Bateria Neuropsicológica Breve

Los participantes del estudio se seleccionaran entre los pacientes atendidos de manera consecutiva durante el estudio, en Consulta Monográfica de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Infanta Leonor, que tengan el diagnóstico de Síndrome Neurológico Aislado o Esclerosis Múltiple con una discapacidad leve-moderada (EDSS < 5).

Se realizará una visita de "screening" en la que se valorará si el paciente cumple los criterios de inclusión en el estudio, y si es así, se entregará la hoja de información al paciente y se firmará el consentimiento informado y se entregaran los cuestionarios de calidad de vida (Evaluación de la depresión mediante el inventario de depresión de Beck (BDI), Escala de Hamilton para evaluación de la ansiedad, Escala de Evaluación Funcional de la esclerosis Múltiple (FAMS), Cuestionario de Calidad de Vida MSQoL54, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS))

En la visita basal se realizarán los test de cribado de Deterioro cognitivo (BNB y Moca Test) y los pacientes entregarán las escalas de calidad de vida, debidamente cumplimentadas. En esta visita se realizará el Moca Test conjuntamente por otro investigador.

Aproximadamente a un tercio de los pacientes se les realizará una visita 1 para estudio de validez re-test en un plazo de dos semanas.

Se recogerán datos demográficos (edad, sexo) y clínicos (fecha de inicio de la enfermedad, tipo de brote, EDSS, tasa de recaídas y evolución a esclerosis múltiple remitente-recurrente clínicamente definida, tipo de enfermedad y el tratamiento), así como la presencia o ausencia de quejas cognitivas por parte del paciente.

Se trata de un estudio pivotal que incluirá 50 pacientes en un estudio pivotal y que nos servirá para calcular el tamaño muestral para un estudio posterior.

El paciente que acepte voluntariamente su participación en el estudio, tendrá la obligación de acudir a las visitas, y entregar los cuestionarios debidamente cumplimentados. Todos los datos se tratarán de manera anónima. La no participación en el estudio no derivará en consecuencias posteriores.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Con este estudio buscamos encontrar una herramienta de cribado para el deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple con el fin de una identificación más precoz y adecuada del diagnóstico, y así procurar una intervención más temprana mediante los tratamientos actuales (estimulación cognitiva, rehabilitación y terapias ocupacionales...). Además esta herramienta de cribado es fácilmente administrable por cualquier neurólogo en una consulta, con lo que se beneficiarían de ello pacientes con esta enfermedad atendidos en cualquier ámbito hospitalario.

No existe ningún riesgo derivado de la participación en este estudio.



CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el correspondiente Real Decreto 1720/07, que desarrolla la ley (normativa) manteniendo en todo momento la confidencialidad de los datos. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Al firmar este documento de consentimiento, está dando su permiso para que esto ocurra pero conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, usted tiene el derecho a acceder a sus datos personales y a modificarlos, oponerse a ellos y cancelarlos, para lo cual puede dirigirse al investigador principal del estudio.

El médico del estudio tiene la responsabilidad de mantener un listado de códigos confidencial que permita vincular el número asignado al menor y el nombre. Dicha lista se mantendrá en un lugar seguro, con acceso restringido, para asegurar que podamos ponernos en contacto.

Si usted desea recibir información acerca de los resultados obtenidos en los cuestionarios entregados, puede solicitarlo dirigiéndose al Investigador Principal de este estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ha de dirigirse al Investigador Principal: ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todos los datos identificables previamente retenidos para evitar la realización de nuevos análisis estadísticos.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto y no existirá compensación económica por la participación en el mismo.



PREGUNTAS E INFORMACIÓN

Si usted tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de los derechos de los pacientes, debe ponerse en contacto con el equipo investigador responsable del estudio, el Dr/a. S. Mayra Gómez Moreno llamando al nº teléfono 911918262

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el paciente y una el investigador

Gracias por su participación.

Dr/a. S. Mayra Gomez Moreno

Servicio/Sección/Unidad Neurología Hospital Universitario Infanta Leonor

ANEXO 3: BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA BREVE



Hospital Universitario
Infanta Leonor
Comunidad de Madrid

Hora de inicio

Hora de finalización

1	Free and Cued Selective Recall Test [FCSRT]	INM		DIF	
	INTRUSIONES NO REL.			INTRUSIONES REL.	

A=Adquisición INM=inmediato; DIF=diferido			A	INM		DIF	
	Categoría	Ítem		Lib	Fac	Lib	Fac
1	Herramienta	MARTILLO	1				
2	Animal	ELEFANTE	1				
3	Electrodoméstico	TELEVISOR	1				
4	Mueble	SILLA	1				
5	Medio de transporte	TREN	1				
6	Instrumento musical	GUIARRA	1				
7	Fruta	PLÁTANO	1				
8	Utensilio de aseo	PEINE	1				
9	Parte del cuerpo	PIE	1				
10	Prenda de vestir	SOMBRERO	1				
11	Utensilio de cocina	SARTÉN	1				
12	Material deportivo	RAQUETA	1				
Total de adquisición [A]			12				
Recuerdo INM Total [0-12]							
Recuerdo DIF Total [0-12]							

Intrusiones no relacionadas semánticamente

total

--	--

Intrusiones relacionadas semánticamente

total

--	--

Perseveraciones

total

--	--



2

Symbol Digit Modalities Test
[90 sg.]

TOTAL [110]

Errores

KEY

÷	>	(+	┐	┌	÷	┐)
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┌	÷	(┐	>	÷	┐	(>	÷	(>	(÷
┐	>	(÷	┌	>	┐	┐	(÷	>	÷	┐	┐)
┐	┌	+)	(┐	+	┐)	┌	÷	÷	┐	┐	+
÷	┐	┌	(>	┐	(┌	>	+	÷)	┐	>	┐
÷	┌)	┐	>	+	┐	┌	÷	┐	+	÷	÷)	(
>	÷	+	÷	┐	>	┐	÷	(+	÷	┌	>)	┐
÷)	+	÷	┐	+)	┌	(÷	÷	(┐	┐	>
┌	÷	(>	┐	÷	(>	÷	+	┐	┌	┐)	÷

3	EVOCACIÓN CATEGORIAL	P	ANIM	No E	TOTAL

Iniciadas por P	0-15 sg.	16-30 sg.	31-45 sg.	46-60 sg.	TOTAL
<div>Perseveraciones</div> <div>Intrusiones</div>					
No contengan E	0-15 sg.	16-30 sg.	31-45 sg.	46-60 sg.	TOTAL
<div>Perseveraciones</div> <div>Intrusiones</div>					
Animales	0-15 sg.	16-30 sg.	31-45 sg.	46-60 sg.	TOTAL
<div>Perseveraciones</div> <div>Intrusiones</div>					



4	PASAT						TOTAL [60]	
	MI		CxI		Ot		TOTAL ERR	

Ejercicio UNO

Ejercicio DOS

Ejercicio TRES

1+2	4	6	7		2+3	1	5	2		2+2	1	6	2
3	6	10	13		5	4	6	7		4	3	7	8

2+7	3	4	8	1	5	6	9	1	3	
9	10	7	12	9	6	11	15	10	4	
6	4	3	2	7	8	5	9	4	2	t
9	10	7	5	9	15	13	14	13	6	
9	7	6	5	8	1	4	1	2	6	
11	16	13	11	13	9	5	5	3	8	
3	7	5	8	3	9	1	4	8	6	t
9	10	12	13	11	12	10	5	12	14	
2	7	5	9	2	3	9	7	4	5	
8	9	12	14	11	5	12	16	11	9	
7	6	8	1	3	1	9	2	5	6	
12	13	14	9	4	4	10	11	7	11	

TOTAL [60]	
Trastornos de memoria inmediata	
Confusión por Interferencia	
Otros errores	

TIEMPO [en sg]

**Realizar FCSRT diferido [pág. 1]
y finalizar apuntando la hora de finalización**

ANEXO 4: ESCALA COGNITIVA DE MONTREAL

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de
estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos																		
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Aguja ___/5																		
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																				
IDENTIFICACIÓN																						
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ___/3																						
MEMORIA																						
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.																						
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>ROSTRO</td> <td>SEDA</td> <td>IGLESIA</td> <td>CLAVEL</td> <td>ROJO</td> </tr> <tr> <td>1er intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2º intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	1er intento						2º intento					
	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO																	
1er intento																						
2º intento																						
ATENCIÓN																						
Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2																						
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. <input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																						
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.																						
LENGUAJE																						
Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="checkbox"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>																						
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)																						
ABSTRACCIÓN																						
Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla																						
RECUERDO DIFERIDO																						
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS																						
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>ROSTRO</td> <td>SEDA</td> <td>IGLESIA</td> <td>CLAVEL</td> <td>ROJO</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>						ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO																	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
Optativo																						
<table border="1"> <tr> <td>Pista de categoría</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pista elección múltiple</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					Pista de categoría						Pista elección múltiple											
Pista de categoría																						
Pista elección múltiple																						
ORIENTACIÓN																						
<input type="checkbox"/> Día del mes (fecha) <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Día de la semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad																						
___/6																						
TOTAL																						
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios																						
___/30																						

ANEXO 5: INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

BECK DEPRESSION INVENTORY [BDI]	
Instrucciones: A continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 21 apartados. Delante de cada frase marque con una cruz la respuesta que mejor refleje su situación actual.	
1 <input type="checkbox"/> Esta tristeza me produce verdaderos sufrimientos <input type="checkbox"/> No me encuentro triste <input type="checkbox"/> Me siento algo triste y deprimido <input type="checkbox"/> Ya no puedo soportar esta pena <input type="checkbox"/> Tengo siempre como una pena encima que no me la puedo quitar	6 <input type="checkbox"/> Presiento que algo malo me puede suceder <input type="checkbox"/> Siento que merezco ser castigado <input type="checkbox"/> No pienso que esté siendo castigado <input type="checkbox"/> Siento que me están castigando o me castigarán <input type="checkbox"/> Quiero que me castiguen
2 <input type="checkbox"/> Me siento desanimado cuando pienso en el futuro <input type="checkbox"/> Creo que nunca me recuperaré de mis penas <input type="checkbox"/> No soy especialmente pesimista, ni creo que las cosas me vayan a ir mal <input type="checkbox"/> No espero nada bueno de la vida <input type="checkbox"/> No espero nada. Esto no tiene remedio	7 <input type="checkbox"/> Estoy descontento conmigo mismo <input type="checkbox"/> No me aprecio <input type="checkbox"/> Me odio (me desprecio) <input type="checkbox"/> Estoy asqueado de mí <input type="checkbox"/> Estoy satisfecho de mí mismo
3 <input type="checkbox"/> He fracasado totalmente como persona (padre, madre, marido, hijo, profesional, etc.) <input type="checkbox"/> He tenido más fracasos que la mayoría de la gente <input type="checkbox"/> Siento que he hecho pocas cosas que valgan la pena <input type="checkbox"/> No me considero fracasado <input type="checkbox"/> Veo mi vida llena de fracasos	8 <input type="checkbox"/> No creo ser peor que otros <input type="checkbox"/> Me acuso a mí mismo de todo lo que va mal <input type="checkbox"/> Me siento culpable de todo lo malo que ocurre <input type="checkbox"/> Siento que tengo muchos y muy graves defectos <input type="checkbox"/> Me critico mucho a causa de mis debilidades y errores
4 <input type="checkbox"/> Ya nada me llena <input type="checkbox"/> Me encuentro insatisfecho conmigo mismo <input type="checkbox"/> Ya no me divierte lo que antes me divertía <input type="checkbox"/> No estoy especialmente insatisfecho <input type="checkbox"/> Estoy harto de todo	9 <input type="checkbox"/> Tengo pensamientos de hacerme daño, pero no llegaría a hacerlo <input type="checkbox"/> Siento que estaría mejor muerto <input type="checkbox"/> Siento que mi familia estaría mejor si yo muriera <input type="checkbox"/> Tengo planes decididos de suicidarme <input type="checkbox"/> Me mataría si pudiera <input type="checkbox"/> No tengo pensamientos de hacerme daño
5 <input type="checkbox"/> A veces me siento despreciable y mala persona <input type="checkbox"/> Me siento bastante culpable <input type="checkbox"/> Me siento prácticamente todo el tiempo mala persona y despreciable <input type="checkbox"/> Me siento muy infame (perverso, canalla) y despreciable <input type="checkbox"/> No me siento culpable	10 <input type="checkbox"/> No lloro más de lo habitual <input type="checkbox"/> Antes podía llorar, ahora no lloro ni aun queriéndolo <input type="checkbox"/> Ahora lloro continuamente. No puedo evitarlo <input type="checkbox"/> Ahora lloro más de lo normal

11 <input type="checkbox"/> No estoy más irritable que normalmente <input type="checkbox"/> Me irrito con más facilidad que antes <input type="checkbox"/> Me siento irritado todo el tiempo <input type="checkbox"/> Ya no me irrita ni lo que antes me irritaba	17 <input type="checkbox"/> Me canso más fácilmente que antes <input type="checkbox"/> Cualquier cosa que hago me fatiga <input type="checkbox"/> No me canso más de lo normal <input type="checkbox"/> Me canso tanto que no puedo hacer nada
12 <input type="checkbox"/> He perdido todo mi interés por los demás y no me importan en absoluto <input type="checkbox"/> Me intereso por la gente menos que antes <input type="checkbox"/> No he perdido mi interés por los demás <input type="checkbox"/> He perdido casi todo mi interés por los demás y apenas tengo sentimientos hacia ellos	18 <input type="checkbox"/> He perdido totalmente el apetito <input type="checkbox"/> Mi apetito no es tan bueno como antes <input type="checkbox"/> Mi apetito es ahora mucho menor <input type="checkbox"/> Tengo el mismo apetito de siempre
13 <input type="checkbox"/> Ahora estoy inseguro de mí mismo y procuro evitar tomar decisiones <input type="checkbox"/> Tomo mis decisiones como siempre <input type="checkbox"/> Ya no puedo tomar decisiones en absoluto <input type="checkbox"/> Ya no puedo tomar decisiones sin ayuda	19 <input type="checkbox"/> No he perdido peso últimamente <input type="checkbox"/> He perdido más de 2 kg <input type="checkbox"/> He perdido más de 5 kg <input type="checkbox"/> He perdido más de 7 kg
14 <input type="checkbox"/> Estoy preocupado porque me veo más viejo y desmejorado <input type="checkbox"/> Me siento feo y repulsivo <input type="checkbox"/> No me siento con peor aspecto que antes <input type="checkbox"/> Siento que hay cambios en mi aspecto físico que me hacen parecer desagradable (o menos atractivo)	20 <input type="checkbox"/> Estoy tan preocupado por mi salud que me es difícil pensar en otras cosas <input type="checkbox"/> Estoy preocupado por dolores y trastornos <input type="checkbox"/> No me preocupa mi salud más de lo normal <input type="checkbox"/> Estoy constantemente pendiente de lo que me sucede y de cómo me encuentro
15 <input type="checkbox"/> Puedo trabajar tan bien como antes <input type="checkbox"/> Tengo que esforzarme mucho para hacer cualquier cosa <input type="checkbox"/> No puedo trabajar en nada <input type="checkbox"/> Necesito un esfuerzo extra para empezar a hacer algo <input type="checkbox"/> No trabajo tan bien como lo hacía antes	21 <input type="checkbox"/> Estoy menos interesado por el sexo que antes <input type="checkbox"/> He perdido todo mi interés por el sexo <input type="checkbox"/> Apenas me siento atraído sexualmente <input type="checkbox"/> No he notado ningún cambio en mi atracción por el sexo
16 <input type="checkbox"/> Duermo tan bien como antes <input type="checkbox"/> Me despierto más cansado por la mañana <input type="checkbox"/> Me despierto 1 ó 2 horas antes de lo normal y me resulta difícil volver a dormir <input type="checkbox"/> Tardo 1 ó 2 horas en dormirme por la noche <input type="checkbox"/> Me despierto sin motivo en mitad de la noche y tardo en volver a dormirme <input type="checkbox"/> Me despierto temprano todos los días y no duermo más de 5 horas <input type="checkbox"/> Tardo más de 2 horas en dormirme y no duermo más de 5 horas <input type="checkbox"/> No logro dormir más de 3 o 4 horas seguidas	

ANEXO 6: ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

ESCALA DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA ANSIEDAD [HRSA]

Indique la intensidad con que se cumplieron o no, durante la última semana o los últimos 15 días, los síntomas que se describen en cada uno de los 14 ítems que siguen.

Grado de intensidad

0. Ausente; 1. Ligera; 2. Media; 3. Elevada; 4. Máxima.

Ansiedad [inquietud, preocupación, miedo al futuro, pesimismo, irritabilidad]	0	1	2	3	4
Tensión [sensación de tensión, cansancio, sobresaltos, llanto fácil, temblores, incapacidad para relajarse]	0	1	2	3	4
Miedos [a la oscuridad, a los extraños, a quedarse solo, a los animales, al tráfico, a la muchedumbre]	0	1	2	3	4
Insomnio [dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, no reparador, pesadillas]	0	1	2	3	4
Función intelectual [dificultad de concentración, mala memoria]	0	1	2	3	4
Humor depresivo [pérdida de interés, incapacidad para disfrutar de las aficiones, despertar precoz, variación del ánimo durante el día]	0	1	2	3	4
Síntomas somáticos musculares [dolores, rigidez, contracciones, rechinar de dientes, voz quebrada]	0	1	2	3	4
Síntomas somáticos generales [zumbido de oídos, visión borrosa, oleadas de calor y frío, sensación de debilidad]	0	1	2	3	4
Síntomas cardiovasculares [taquicardia, palpitaciones, dolor torácico, sensaciones de "baja tensión"]	0	1	2	3	4
Síntomas respiratorios [opresión pretorácica, sensación de ahogo, falta de aire, suspiros, disnea]	0	1	2	3	4
Síntomas gastrointestinales [dificultades evacuatorias, gases, ardor de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento]	0	1	2	3	4
Síntomas genitourinarios [micción imperiosa, micción frecuente, metrorragia, frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección]	0	1	2	3	4
Síntomas de sistema nervioso autónomo [boca seca, enrojecimiento, palidez, tendencia a la sudoración, vértigos, cefaleas]	0	1	2	3	4
Conducta en el transcurso del test [agitación: manos inquietas, cierra los puños; tendencia al abatimiento; traga saliva; sudoración; ritmo respiratorio elevado]	0	1	2	3	4
PUNTUACIÓN TOTAL					56

ANEXO 7: ESCALA MODIFICADA DE FATIGA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A continuación verá una lista de afirmaciones que describen cómo la fatiga puede afectar a una persona. La fatiga es una sensación de cansancio físico y falta de energía que mucha gente sufre de cuando en cuando. Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente y después haga un círculo sobre el número que mejor indica la frecuencia con la que la fatiga le ha interferido en cada aspecto durante las últimas 4 semanas. Por favor, si tiene alguna duda, háganoslo saber.

A causa de mi fatiga, durante las 4 últimas semanas...

		Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Casi siempre
1.	He estado menos concentrado.	0	1	2	3	4
2.	He tenido dificultad para mantener la atención de manera prolongada.	0	1	2	3	4
3.	No he podido pensar con claridad.	0	1	2	3	4
4.	He estado torpe y descoordinado.	0	1	2	3	4
5.	He estado olvidadizo.	0	1	2	3	4
6.	Tengo que parar durante la actividad física.	0	1	2	3	4
7.	He estado menos motivado para hacer cosas que requieren esfuerzo físico.	0	1	2	3	4
8.	He estado menos motivado para participar en actividades sociales.	0	1	2	3	4
9.	He estado limitado para hacer cosas fuera de casa.	0	1	2	3	4
10.	Me cuestan las actividades físicas prolongadas.	0	1	2	3	4
11.	Me ha costado tomar decisiones.	0	1	2	3	4
12.	He estado menos motivado para hacer cosas que requieren esfuerzo mental.	0	1	2	3	4
13.	Siento que mis músculos están débiles.	0	1	2	3	4

ANEXO 8: ESCALA DE VALORACIÓN FUNCIONAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

FAMS

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad
Tome como referencia los últimos siete días

Movilidad	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
1. Debido a mi estado físico tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia	0	1	2	3	4
2. Puedo trabajar [incluya trabajo en el hogar]	0	1	2	3	4
3. Tengo dificultad para caminar	0	1	2	3	4
4. Tengo que limitar mi actividad social debido a mi estado de salud	0	1	2	3	4
5. Tengo fuerza en las piernas	0	1	2	3	4
6. Tengo dificultad para desplazarme por sitios públicos	0	1	2	3	4
7. Tengo que organizarme en función de mi estado de salud	0	1	2	3	4
Síntomas	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
8. Tengo náuseas	0	1	2	3	4
9. Tengo dolor	0	1	2	3	4
10. Me siento enfermo/a	0	1	2	3	4
11. Siento debilidad en todo el cuerpo	0	1	2	3	4
12. Tengo dolores en las articulaciones	0	1	2	3	4
13. Me siento molesto/a con los dolores de cabeza	0	1	2	3	4
14. Me siento molesto/a con los dolores musculares	0	1	2	3	4
Estado emocional	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
15. Me siento triste	0	1	2	3	4
16. Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4
17. Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
18. Me siento prisionero/a por mi estado de salud	0	1	2	3	4
19. Me siento deprimido/a por mi estado de salud	0	1	2	3	4
20. Me siento inútil	0	1	2	3	4
21. Me siento agobiado/a por mi estado de salud	0	1	2	3	4
Estado de ánimo general	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
22. Me satisface mi trabajo [incluya trabajo en el hogar]	0	1	2	3	4
23. He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
24. Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
25. Estoy satisfecho/a con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4
26. Me siento frustrado/a por mi condición	0	1	2	3	4
27. Siento que mi vida tiene sentido	0	1	2	3	4
28. Me siento motivado/a para hacer cosas	0	1	2	3	4

Actividad mental / fatiga	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
29. Me falta energía	0	1	2	3	4
30. Me siento cansado/a	0	1	2	3	4
31. Tengo dificultad para comenzar las cosas porque estoy cansado/a	0	1	2	3	4
32. Tengo dificultad para terminar las cosas porque estoy cansado/a	0	1	2	3	4
33. Necesito descansar durante el día	0	1	2	3	4
34. Tengo dificultad para recordar las cosas	0	1	2	3	4
35. Tengo dificultad para concentrarme	0	1	2	3	4
36. Mi actividad mental es más lenta que antes	0	1	2	3	4
37. Tengo dificultad para aprender cosas nuevas o recordar instrucciones	0	1	2	3	4
Ambientes familiar y social	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
38. Me siento cercano/a a mis amistades	0	1	2	3	4
39. Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
40. Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
41. Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
42. Me siento satisfecho/a con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
43. A mi familia le cuesta entender cuando mi estado empeora	0	1	2	3	4
44. Siento que me marginan	0	1	2	3	4

ANEXO 9: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA MSQoL54

CUESTIONARIO MSQoL54

¿Se le ha realizado al paciente el cuestionario de calidad de vida MSQoL54?

☐ Sí ☐ No ☐ ND

En caso afirmativo, por favor, indique las respuestas obtenidas en dicho cuestionario a continuación

1. En general, usted diría que su salud es:

☐₁ Excelente ☐₂ Muy buena ☐₃ Buena ☐₄ Regular ☐₅ Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año ☐₁ Algo mejor ahora que hace un año ☐₂ Más o menos igual que hace un año ☐₃ Algo peor ahora que hace un año ☐₄ Mucho peor ahora que hace un año ☐₅

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

ACTIVIDADES

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
3. <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada
4. <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada
5. Coger o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada
6. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada
7. Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada
8. Agacharse o arrodillarse	<input type="checkbox"/> ₁ Sí, me limita mucho	<input type="checkbox"/> ₂ Sí, me limita un poco	<input type="checkbox"/> ₃ No, no me limita nada

9. Caminar un kilómetro o más

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Sí, me limita Sí, me limita No, no me
mucho un poco limita nada

10. Caminar varios centenares de metros

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Sí, me limita Sí, me limita No, no me
mucho un poco limita nada

11. Caminar unos 100 metros

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Sí, me limita Sí, me limita No, no me
mucho un poco limita nada

12. Bañarse o vestirse por sí mismo

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Sí, me limita Sí, me limita No, no me
mucho un poco limita nada

13-16. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
13. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

17-19. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
17. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer, por algún <u>problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos <u>cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Dolor

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

23-32. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
24. estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
26. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
27. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
28. se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
29. se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
30. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
31. se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca
32. se sintió descansado al despertarse por la mañana?	<input type="checkbox"/> <u>1</u> Siempre	<input type="checkbox"/> <u>2</u> Casi siempre	<input type="checkbox"/> <u>3</u> Algunas veces	<input type="checkbox"/> <u>4</u> Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/> <u>5</u> Nunca

33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>	<input type="checkbox"/> <u>5</u>

SALUD EN GENERAL

34-37. Por favor, diga si le parece **CIERTA** o **FALSA** cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
34. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
35. Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
36. Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
37. Mi salud es excelente	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input checked="" type="checkbox"/> 5

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

38-41. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
38. estuvo desanimado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
39. se sintió frustrado por su salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
40. fue su salud una preocupación en su vida?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
41. se sintió agobiado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN COGNITIVA

42-45. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
42. le costó concentrarse y pensar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
44. tuvo problemas de memoria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
45. notaron otras personas, como familiares o amigos, que tiene problemas de memoria o concentración?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN SEXUAL

46-49. Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta. Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
47. Dificultad para conseguir o mantener la erección	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

FUNCIÓN SEXUAL

	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
47. Tener una lubricación vaginal insuficiente	<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

Muy satisfecho	Algo satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Algo insatisfecho	Muy insatisfecho
<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>	<input type="checkbox"/> <u>5</u>

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc.) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>	<input type="checkbox"/> <u>5</u>

52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <u>1</u>	<input type="checkbox"/> <u>2</u>	<input type="checkbox"/> <u>3</u>	<input type="checkbox"/> <u>4</u>	<input type="checkbox"/> <u>5</u>

CALIDAD DE VIDA

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida?

Marque un número en la escala siguiente:

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

La mejor calidad de vida posible

La peor calidad de vida posible, igual o peor que estar muerto

54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

Horrible	Infeliz	En general insatisfecho	A veces satisfecho y a veces insatisfecho	En general satisfecho	Contento	Encantado
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7